

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## СТОРВАС (STORVAS)

### **Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить кальцієву сіль аторвастатину, еквівалентно аторвастатину 10 мг, 20 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, полісорбат 80, натрію кармелоза, магнію стеарат, опадрай OY-S-58910 (білий).

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

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

Код АТС С10А А05.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛНЩ), аполіпопротеїну Б, тригліцеридів з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності (Х-ЛВЩ) у хворих із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип Па та Пб), 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, із 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 родинному анамнезі інформації про захворювання на серцево-судинні хвороби в молодому віці з метою – зменшення ризику фатальних проявів ішемічної хвороби серця і нефатального інфаркту міокарда;

- зменшення ризику виникнення інсульту;
- зменшення ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедур реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для

- зменшення ризику нефатального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику фатального та нефатального інсульту;
- зменшення ризику процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності;
- зменшення ризику стенокардії.

*Дітям віком 10 - 17 років* – як допоміжний засіб до дієти для зниження рівня загального холестерину, Х-ЛНЩ та аполіпопротеїну Б у хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період, віком від 10 до 17 років, із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, якщо навіть за умови дотримання адекватної дієти

а) рівень Х-ЛНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл (1,90 г/л) або

б) рівень Х-ЛНЩ залишається  $\geq 160$  мг/дл (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 (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність у сімейному анамнезі інформації про серцево-судинні захворювання в молодому віці).

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Захворювання печінки у гострій стадії або недиагностоване персистуюче підвищення активності трансаміназ, що втричі перевищує норму. Період вагітності і годування груддю або у випадку ймовірного зачаття дитини внаслідок недостатніх заходів запобігання вагітності.

### **Спосіб застосування та дози.**

Перед початком терапії Сторвасом слід визначити рівень гіперхолестеринемії на фоні відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань. Під час лікування Сторвасом пацієнтам слід дотримуватися стандартної антихолестеринової дієти. Препарат призначають у дозі 10 - 80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від приймання їжі. Стартова і підтримуюча доза може бути індивідуалізована відповідно до вихідного рівня Х-ЛНЩ, завдань терапії та її ефективності. Через 2 - 4 тижні від початку лікування та/або корекції дози Сторвасу слід визначити ліпідограму і відповідно до неї скоригувати дозу.

*Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) гіперліпідемія.* У більшості випадків достатньо призначити 10 мг 1 раз на добу. Результат лікування стає помітним через 2 тижні, максимальний ефект спостерігається через 4 тижні. Позитивні зміни підтримуються шляхом тривалого застосування.

*Гомозиготна родинна гіперхолестеринемія.* У більшості випадків у пацієнтів із гомозиготною родинною гіперхолестеринемією результат досягається внаслідок застосування 80 мг Сторвасу 1 раз на добу, що забезпечує зниження рівня Х-ЛНЩ понад 15 % (18 - 45 %).

*Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія у 10 - 17-річних пацієнтів.* Рекомендовано призначати Сторвас у початковій дозі по 10 мг 1 раз на добу щоденно. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу щоденно. Доза може бути індивідуалізована відповідно до завдань терапії, корекція дози може проводитися з інтервалом 4 тижні і більше.

*Застосування для лікування пацієнтів із нирковою недостатністю.* Захворювання нирок не впливають на концентрацію Сторвасу чи зменшення рівня Х-ЛНЩ у плазмі. 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 медичними препаратами.*

Якщо є необхідність одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину, доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції, які описані у 2 % пацієнтів у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях аторвастатину, незалежно від визначення причини, наведені нижче.

*Організм у цілому:* біль у грудній клітці, набряк обличчя, гарячка, ригідність шиї, нездужання, фотосенсибілізація, генералізований набряк, астенія.

*З боку травного тракту:* нудота, гастроентерит, порушення функції печінки, коліти, блювання, гастрит, сухість у роті, ректальна кровотеча, езофагіт, відрижка, запалення язика, розвиток виразки в роті, анорексія, підвищення апетиту, стоматит, біль у печінці, хейліт, дуоденальна виразка, дисфагія, ентерит, мелена, кровоточивість ясен, розвиток виразки у стравоході, тенезми, виразковий стоматит, гепатит, панкреатит, холестатична жовтяниця, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм.

*З боку дихальної системи:* бронхіт, риніт, пневмонія, задишка, астма, носова кровотеча.

*З боку нервової системи:* безсоння, запаморочення, парастезія, сонливість, порушення сну, зниження лібідо, емоційна лабільність, порушення координації, периферична нейропатія, кривошия, лицьовий параліч, гіперкінез, депресія, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, інсомнія, головний біль.

*З боку кістково-м'язової системи:* артрит, судоми ніг, бурсит, тендовагініт, міастенія, сухожильна контрактура, міозит, міалгія, міопатія, судоми м'язів.

*З боку шкіри:* свербіж, контактний дерматит, алопеція, висипи, сухість шкіри, підвищена пітливість, акне, екзема, себорея, виразка шкіри.

*З боку сечостатевої системи:* інфекція сечовидільної системи, гематурія, альбумінурія, часте сечовипускання, цистит, імпотенція, дизурія, камні у нирках, ніктурія, епідидиміт, фіброаденоматоз молочної залози, кровотеча з піхви, збільшення молочної залози, метрорагія, нефрит, нетримання сечі, порушення еякуляції, маткова кровотеча.

*З боку органів чуття:* амбліопія, дзвін у вухах, сухість очей, порушення рефракції, крововилив у око, глухота, глаукома, паросмія, втрата смаку, зміна смаку.

*З боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття, вазодилатація, синкопе, мігрень, постуральна гіпотензія, флебіт, аритмія, стенокардія, артеріальна гіпертензія.

*З боку системи метаболізму:* периферичні набряки, гіперглікемія, підвищення креатинінфосфокінази, подагра, збільшення маси тіла, гіпоглікемія, анорексія.

*З боку системи крові:* екхімоз, анемія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія, петехія.

*Інші:* анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипи (включаючи мультиформну еритему), сНе всі з наведених проявів мали тісний причинний зв'язок із застосуванням Сторвасу.

*Педіатричні пацієнти (10 - 17 років).* Найбільш загальним побічним проявом, не беручи до уваги причинний зв'язок, були інфекції.

У постмаркетингових дослідженнях виникали такі побічні ефекти:

*кров і лімфатична система:* тромбоцитопенія;

*імунна система:* алергічні реакції (включаючи анафілаксію);

*травми, отруєння:* розриви сухожилля;

*метаболізм:* збільшення маси тіла;

*нервова система:* гіпестезія, амнезія, запаморочення, дисгевзія;

*орган слуху:* дзвін у вухах;

*шкіра і підшкірна клітковина:* синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозний висип, кропив'янка;

*опорно-руховий апарат і сполучна тканина:* рабдоміоліз, артралгія, біль у спині;

*загальні прояви:* біль у грудній клітці, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність.

### ***Передозування.***

Специфічного лікування при передозуванні Сторвасу не існує. У випадках передозування препарату проводять симптоматичну і підтримуючу терапію. Оскільки аторвастатин зв'язується з білками плазми, гемодіаліз не дає суттєвого зменшення концентрації препарату в плазмі.

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

Сторвас протипоказаний у період вагітності. Жінки дітородного віку повинні вживати відповідних контрацептивних заходів. Препарат може бути призначений жінкам дітородного віку лише тоді, коли вони категорично відкидають це протипоказання і добре поінформовані про можливий ризик для плода.

Сторвас протипоказаний у період годування груддю. Не відомо, чи виділяється аторвастатин у грудне молоко. Оскільки існує потенційний ризик для немовлят, які отримують грудне молоко, під час лікування Сторвасом слід припинити годування груддю.

### ***Діти.***

Ефективність і безпека застосування препарату дітям з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією віком до 10 років не вивчалися, тому призначення препарату для лікування пацієнтів цієї вікової групи не рекомендовано.

### ***Особливості застосування.***

*Вплив на печінку.* Як і при застосуванні інших гіполіпопротеїнемічних засобів цього ж класу, при лікуванні Сторвасом може відбуватися помірне підвищення активності трансаміназ сироватки крові (утричі більше, ніж верхній рівень норми – ВРН). Функція печінки контролювалася на пре- і постмаркетингових стадіях дослідження застосування Сторвасу в дозах 10, 20, 40 і 80 мг. Персистуюче збільшення активності трансаміназ (втричі більше, ніж ВРН у 2 чи більше випадках) спостерігалось в 0,7 % пацієнтів, які отримували Сторвас протягом цих досліджень. Межі цих відхилень становили 0,2, 0,2, 0,6 і 2,3 % при застосуванні 10, 20, 40 і 80 мг препарату відповідно. Збільшення активності трансаміназ не

супроводжувалося жовтяницею чи іншими клінічними проявами. Якщо дозу Сторвасу зменшували, робили перерву або припиняли лікування, рівень трансаміназ нормалізувався. Більшість пацієнтів продовжували лікування меншими дозами Сторвасу без негативних наслідків.

Функція печінки повинна визначатися перед початком лікування і періодично контролюватися протягом курсу лікування. Пацієнтам, у яких виникають прояви порушення функції печінки, слід визначити показники її функції. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення активності трансаміназ, повинні знаходитися під спостереженням аж до нормалізації показників. У випадку більш ніж триразового зростання активності АЛАТ або АсАТ понад норму дозу Сторвасу слід зменшити або припинити лікування. Сторвас може спричинити підвищення активності трансаміназ.

Сторвас слід призначати з обережністю пацієнтам, які вживають алкоголь і/або мають захворювання печінки в анамнезі. Хвороби печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ із незрозумілих причин є протипоказанням для призначення Сторвасу.

**Вплив на скелетні м'язи.** Під час лікування Сторвасом у пацієнтів може спостерігатися міопатія. Під міопатією слід розуміти біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні зі зростанням рівня креатинфосфокінази (КФК) у 10 разів понад ВРН. Імовірність виникнення цього стану слід припустити у пацієнтів із дифузною міалгією, болючістю або слабкістю м'язів і/або суттєвим збільшенням рівня креатинфосфокінази. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю в м'язах і слабкість м'язів, інколи з неміччю чи підвищенням температури. У випадках підвищення рівня КФК чи уточненого або ймовірного діагнозу міопатії лікування Сторвасом слід припинити. Ризик виникнення міопатії під час лікування препаратами цієї групи збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фібринової кислоти, еритроміцину, ніацину або азолових протигрибкових засобів. Більшість цих засобів пригнічують метаболізм цитохрому P<sub>450</sub> 3A4 та/або розподіл препарату в організмі. Сторвас біотрансформується, в першу чергу, за допомогою ферменту печінки СYP 3A4. Лікарі, які призначають Сторвас у комбінації з похідними фібринової кислоти, еритроміцином, імуносупресорами або азоловими протигрибковими засобами, або модифікуючими ліпопротеїни дозами ніацину, повинні зважувати можливі позитивні результати та шкідливі наслідки і спостерігати за пацієнтами з метою виявлення таких проявів, як біль у м'язах і слабкість м'язів, особливо у перші місяці лікування та після підвищення дози одного з цих препаратів. Внаслідок цього зниження стартової та підтримувальної дози компонента аторвастатину слід розглянути при одночасному застосуванні з вищезгаданими препаратами.

Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту недостатньо для вчасного діагностування тяжкої міопатії. Сторвас може спричинити зростання рівня КФК.

При лікуванні Сторвасом, як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігалися випадки рабдоміолізу в поєднанні із вторинною нирковою недостатністю, що спричиняється міоглобінурією. Терапію Сторвасом слід перервати або припинити у випадку тяжкого стану пацієнта при підозрі, що ці зміни спричинені міопатією, або за наявності факторів ризику розвитку вторинної ниркової недостатності при рабдоміолізі (наприклад, тяжка гостра інфекція, артеріальна гіпотензія, серйозні хірургічні втручання, травма, тяжкі ендокринні, метаболічні або електролітні порушення і неконтрольовані судоми).

Терапія аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або транзиторну ішемічну атаку, збільшує частоту виникнення геморагічних інсультів. У пацієнтів, у яких геморагічний інсульт виник на початку терапії, ризик повторного геморагічного інсульту збільшувався. Аторвастатин у дозі 80 мг зменшує загальну кількість інсультів та зменшує кількість випадків серцево-судинних захворювань.

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

Аторвастатин може спричинити небажані побічні ефекти з боку нервової системи (запаморочення, сонливість, судоми), тому не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими складними механізмами.

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

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-СоА-редуктази збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, ліпід-модифікуючої дози ніацину, еритроміцину, протигрибкових препаратів групи азолів.

*Інгібітори цитохрому P<sub>450</sub> 3A4.* Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P<sub>450</sub> 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з інгібіторами цитохрому P<sub>450</sub> 3A4 може спричинити збільшення концентрації аторвастатину. Сила взаємодії та потенціювання ефекту залежить від варіабельності дії на цитохром P<sub>450</sub> 3A4.

*Інгібітори переносника.* Аторвастатин та його метаболіти є субстанціями OATP1B1 переносника. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищити біодоступність аторвастатину. Одночасне застосування аторвастатину 10 мг та циклоспорину 5,2 мг/кг/добу спричиняє підвищення у 7,7 рази експозиції аторвастатину.

*Еритроміцин/klarитроміцин.* Одночасне застосування Сторвасу та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або klarитроміцину (500 мг двічі на добу), які інгібують цитохром P<sub>450</sub> 3A4, супроводжувалося підвищенням рівня Сторвасу в плазмі (див. «Особливості застосування. Вплив на скелетні м'язи»).

*Інгібітори протеаз.* Одночасне застосування Сторвасу та інгібіторів протеаз, які пригнічують дію цитохрому P<sub>450</sub> 3A4, супроводжується збільшенням концентрації Сторвасу в плазмі.

*Дилтіазем гідрохлорид.* Одночасне застосування Сторвасу 40 мг із дилтіаземом 240 мг спричиняє підвищення плазмових концентрацій першого.

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

*Інтраконазол.* Одночасне застосування аторвастатину (20 - 40 мг) та інтраконазолу (200 мг) супроводжувало збільшення AUC (площа під кривою «концентрація-час») першого.

*Грейпфрутовий сік.* Містить речовини, які є інгібіторами цитохрому P<sub>450</sub> 3A4, та може підвищувати концентрацію Сторвасу, особливо при вживанні грейпфрутового соку більше 1,2 л на добу.

*Стимулятори цитохрому P<sub>450</sub> 3A.* Одночасне застосування аторвастатину і стимуляторів P<sub>450</sub> 3A4 (рифампіцин, ефавіренз) може спричинити різного рівня зниження концентрації аторвастатину в плазмі. Рифампіцин, у зв'язку з подвійним механізмом дії (індуктор цитохрому P<sub>450</sub> 3A4 та інгібітор ферменту-переносника OATP1B1 в печінці), рекомендовано застосовувати одночасно з аторвастатином, так як відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжувалося значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі.

*Антациди.* Одночасне застосування Сторвасу і суспензії пероральних антацидів, яка містить гідроксиди алюмінію і магнію, зменшує концентрацію Сторвасу в плазмі приблизно на 35 %, однак це не впливало на зменшення рівня Х-ЛНЦ.

*Антипірин.* Оскільки Сторвас не змінює фармакокінетику антипірину, взаємодія між іншими препаратами, що метаболізуються за допомогою цього ж цитохрому (такими як терфенадин, толбутамід, тріазолам, пероральні контрацептиви), є малоюмовірною.

*Холестипол.* Концентрація Сторвасу в плазмі зменшується на 25 % при одночасному застосуванні холестиполу. Однак гіполіпопротеїновий ефект був більш виражений при одночасному застосуванні Сторвасу і холестиполу, ніж при застосуванні одного з цих препаратів.

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

*Азитроміцин.* Одночасне застосування Сторвасу (10 мг щоденно) і азитроміцину (500 мг щоденно) не змінювало концентрацію Сторвасу в плазмі.

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

*Варфарин.* Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами і Сторвасом.

*Амлодипін.* У досліджах взаємодії лікарських засобів одночасне застосування 80 мг аторвастатину з 10 мг амлодипіну у здорових добровольців супроводжувалося збільшенням експозиції аторвастатину, хоча не мало клінічно значимого ефекту.

*Інша супутня терапія.* Під час клінічних досліджень Сторвас застосовувався одночасно з антигіпертензивними засобами і естрогензамінними препаратами без суттєвих ефектів взаємодії. Взаємодія з іншими препаратами не вивчалася.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (ГМГ-КоА) – ензиму, який регулює швидкість перетворення ГМГ-КоА в мевалонат - прекурсор стеролів (в тому числі холестерину). У пацієнтів із гомозиготною і гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією (РГ), неспадковою формою гіперхолестеринемії та змішаними дисліпідеміями аторвастатин зменшує концентрацію загального холестерину, Х-ЛНЩ та аполіпропротеїну Б (апо Б). Аторвастатин також зменшує концентрацію холестерин-ліпопротеїнів дуже низької щільності (Х-ЛДНЩ) і тригліцеридів (ТГ) та дещо збільшує кількість Х-ЛВЩ.

Аторвастатин знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі за рахунок пригнічення ГМГ-КоА-редуктази та синтезу холестерину в печінці і збільшення кількості печінкових рецепторів ЛНЩ на поверхні клітин, що спричиняє посилення захоплення і катаболізму ЛНЩ.

Аторвастатин зменшує синтез ЛНЩ і кількість частинок ЛНЩ. Він спричиняє виражене і стійке підвищення активності ЛНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості ЛНЩ-частинок, що циркулюють. Аторвастатин знижує рівень ЛНЩ у хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, в яких терапія звичайними гіполіпідемічними засобами часто є малоефективною. У людини фармакологічну активність виявляє як аторвастатин, так і деякі його метаболіти. Первинним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛНЩ. Зменшення рівня Х-ЛНЩ добре корелює з дозою препарату та концентрацією його в організмі.

Індивідуальне дозування препарату ґрунтується на терапевтичній відповіді.

Під час вивчення дозового ефекту аторвастатин (10 - 80 мг) зменшував рівень загального холестерину (30 - 46 %), Х-ЛНЩ (41 - 61 %), апо Б (34 - 50 %) і ТГ (14 - 33 %). Такий результат є стійким у пацієнтів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, неспадковою формою гіперхолестеринемії і змішаною формою гіперліпідемії, включаючи хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет.

У пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією аторвастатин зменшує рівень загального холестерину (ЗХ), Х-ЛНЩ, Х-ЛДНЩ, апо Б, ТГ, холестерин-ліпопротеїну невисокої щільності та підвищує Х-ЛВЩ. У пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією аторвастатин зменшує рівень холестерин-ліпопротеїну середньої щільності (Х-ЛСЩ).

У пацієнтів із гіперліпопротеїнемією Фредриксонівського типу Іа та Іб середній відсоток підвищення Х-ЛВЩ при застосуванні 10 - 80 мг препарату становив 5,1 - 8,7 % незалежно від дози. Крім того, відмічалось значуще дозозалежне зменшення співвідношень ЗХ/Х-ЛВЩ і Х-ЛНЩ/Х-ЛВЩ.

Вплив аторвастатину у дозі 80 мг на добу протягом 16 тижнів на виникнення ішемії та загальну смертність у хворих на нестабільну стенокардію чи інфаркт міокарда без зубця Q виявився значущим зниженням ризику ішемії міокарда та летальності, зменшенням ризику випадків регоспіталізації з приводу стенокардії та підтверженої ішемії міокарда. Аторвастатин зменшував ризик розвитку ішемії та смерті обернено пропорційно концентрації Х-ЛНЩ. Аторвастатин зменшував ризик ішемії та смерті у хворих на інфаркт міокарда без зубця Q та нестабільну стенокардію однаково у чоловіків і жінок віком як до 65 років, так і старше.

*Профілактика кардіоваскулярних ускладнень.*

Аторвастатин значно зменшував частоту фатальних серцево-судинних захворювань нефатального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних захворювань, частоту фатального і нефатального інсульту, зменшував необхідність виконання ревазуляризації міокарда. При застосуванні аторвастатину загальна смертність і летальність від серцево-судинних захворювань зменшувались незначно, але відмічались сприятливі тенденції. Лікувальний ефект не залежав від статі, віку або початкового рівня Х-ЛНЩ.

*Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія в педіатричній практиці.*

У хлопчиків та у постменархіальний період у дівчаток (10 - 17 років) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією чи тяжкою гіперхолестеринемією аторвастатин у дозі 10 - 20 мг 1 раз на день суттєво знижував рівень загального холестерину, Х-ЛНЩ, тригліцеридів та апо Б в плазмі. 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 дози вище 20 мг для лікування дітей не вивчалися. Вплив довготривалої ефективності терапії аторвастатином у дитинстві на зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлений.

*Повторні інсульти.*

У пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або транзиторну ішемічну атаку, аторвастатин у дозі 80 мг зменшував ризик фатальних та нефатальних інсультів на 15 %, значно зменшував частоту виникнення серцево-судинних захворювань, ризик «великих коронарних подій», процедур ревазуляризації.

Аторвастатин у тому ж дозуванні зменшував кількість випадків ішемічних інсультів та збільшував кількість випадків геморагічних інсультів. Аторвастатин не впливав на летальність від геморагічних інсультів. Було продемонстровано зменшення ризику серцево-судинних подій при терапії аторвастатином 80 мг у всіх групах пацієнтів, за виключенням хворих, які вже мали геморагічний інсульт або повторний геморагічний інсульт на початку терапії. Аторвастатин у дозі 80 мг зменшує кількість інсультів та зменшує кількість «коронарних подій».

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; концентрація його в плазмі досягає максимуму протягом 1 - 2 годин. Всмоктуваність і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95 - 99 % у порівнянні з розчином. Абсолютна біодоступність аторвастатину дорівнює приблизно 12 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують із пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Незважаючи на те, що частина і ступінь всмоктування препарату зменшуються при прийомі разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % відповідно, оцінюючи за максимальною концентрацією ( $C_{max}$ ) і площею під кривою «концентрація-час» (AUC), зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежало від того, приймався аторвастатин разом з їжею чи ні. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі була нижчою (приблизно 30 % для  $C_{max}$  і AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежить від часу прийому препарату.

*Розподіл.* Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Більше 98 % препарату зв'язується з білками плазми. Коефіцієнт співвідношення еритроцит/плазма становить приблизно 0,25, що свідчить про слабе проникнення препарату в еритроцити.

*Метаболізм.* Аторвастатин метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різноманітних бета-окиснених продуктів. *In vitro* пригнічення ГМГ-КоА-редуктази за рахунок орто- і парагідроксильованих метаболітів майже дорівнює дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % реалізується за рахунок активності циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* показали важливе значення печінкового цитохрому P<sub>450</sub> 3A4 для метаболізму аторвастатину, що може виявлятися у збільшенні концентрації аторвастатину в плазмі людини внаслідок сумісного застосування з еритроміцином, який є інгібітором зазначеного ензиму. При дослідженнях *in vitro* також встановлено, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому P<sub>450</sub> 3A4. Одночасне застосування аторвастатину і терфенадину – сполуки, що в основному метаболізується цитохромом P<sub>450</sub> 3A4, не дало значущого ефекту збільшення концентрації терфенадину в плазмі. Отже, малоімовірно, що аторвастатин буде значно змінювати фармакокінетику інших субстратів цитохрому P<sub>450</sub> 3A4. У тварин ортогідроксильні метаболіти піддаються подальшій глюкуронізації.

*Виділення.* Аторвастатин та його метаболіти виділяються, головним чином, із жовчю внаслідок печінкового та/або екстрапечінкового метаболізму. Однак препарат не зазнає значної 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.

*Люди літнього віку.* Рівень концентрації аторвастатину в плазмі у здорових літніх людей (старше 65 років) є вищим (приблизно 40 % для  $C_{max}$  і 30 % – для AUC), ніж у молодих людей. Не виявлено різниці ефективності лікування аторвастатином літніх пацієнтів і пацієнтів інших вікових груп.

*Діти.* У дітей вивчення фармакокінетики не проводилося.

*Стать.* Рівень концентрації аторвастатину в плазмі у жінок відрізняється від рівня концентрації в плазмі у чоловіків (приблизно 20 % вище для  $C_{max}$  і 10 % менше для AUC). Однак не виявлено клінічно достовірної відмінності ефекту впливу на ліпіди у чоловіків і жінок.

*Ниркова недостатність.* Хвороби нирок не впливають на рівень концентрації препарату в плазмі чи на дію аторвастатину щодо ліпідів. Тому немає необхідності змінювати дозу препарату для хворих із нирковою недостатністю.

*Гемодіаліз.* Дослідження, що проводилися, не охоплювали пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок; імовірно, гемодіаліз суттєво не змінює кліренс аторвастатину, оскільки препарат майже повністю зв'язується з білками плазми.

*Печінкова недостатність.* Рівень концентрації аторвастатину в плазмі помітно підвищується ( $C_{\max}$  – приблизно в 16 разів, а AUC - в 11 разів) у хворих на алкогольний цироз печінки (Чайлд-П'юдж Б).

*Канцерогенез, мутагенез, шкідливий вплив на фертильність.* У ході досліджень на тваринах аторвастатин не виявив канцерогенного ефекту.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**основні фізико-хімічні властивості:** білі або майже білі, овальної форми таблетки, вкриті оболонкою.

#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Таблетки упаковуються в блістери по 10 штук. Три або дев'ять блістерів разом з інструкцією для медичного застосування вкладаються в картону коробку.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

“Ранбаксі Лабораторіз Лімітед”.

#### **Місцезнаходження.**

Industrial Area – 3, Dewas – 455001, India.