

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ТОРВАКАРД® КРИСТАЛ**

**(TORVACARD® CRYSTAL)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* аторвастатин (у формі аторвастатину кальцію тригідрату);

1 таблетка містить аторвастатину 10 мг (еквівалентно аторвастатину кальцію тригідрату 10,823 мг) або 20 мг (еквівалентно аторвастатину кальцію тригідрату 21,647 мг), або 40 мг (еквівалентно аторвастатину кальцію тригідрату 43,294 мг);

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, повідон K12, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; плівкова оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172), лактози моногідрат.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 10 мг: двоопуклі круглі таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 20 мг: двоопуклі круглі таблетки жовтуватого кольору, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 40 мг: двоопуклі круглі таблетки від оранжево-жовтого до жовто-оранжевого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

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

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Аторвастатин являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. 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.

Аторвастатин 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 шляхом 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. Клінічні та патологоанатомічні дослідження показують, що підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику 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 аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок. Аторвастатин зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто у таких, хто рідко відповідає на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами.

Численні клінічні дослідження 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 обернено пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Аторвастатин знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів з гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Аторвастатин також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпропротеїну А-1. Аторвастатин 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. Аторвастатин знижує ХС-ЛППЩ у пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, у тому числі ЛПДНЩ та ЛППЩ, 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 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.

Аторвастатин, 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. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому та максимальні його концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази – 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 засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників  $C_{max}$  та АUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається аторвастатин з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  та АUC), 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 аторвастатину 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 вважається, що у щурів аторвастатин здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

Метаболізм. Аторвастатин 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 аторвастатином. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями аторвастатину у плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Екскреція. Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю внаслідок печінкового та/чи позапечінкового метаболізму, однак цей препарат, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину 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 менше ніж 2 % дози виділяється з сечею.

*Популяції хворих.*

Пацієнти літнього віку. Концентрація аторвастатину у плазмі є вищою ( $C_{\max}$  – приблизно 40 %, AUC – 30 %) у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих добровольців. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Фармакокінетичні дані для групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрація аторвастатину у плазмі крові жінок відрізняється від концентрації у плазмі чоловіків ( $C_{\max}$  приблизно на 20 % вища та AUC на 10 % нижча). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

Порушення функції нирок. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Гемодіаліз. Незважаючи на те, що за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

Печінкова недостатність. Концентрація аторвастатину у плазмі помітно підвищена у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Показники  $C_{max}$  та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення  $C_{max}$  та AUC 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 AUC <sup>&amp;</sup>	Зміна $C_{max}$ <sup>&amp;</sup>
#Циклоспорин, 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг один раз на добу впродовж 28 днів	8,7 раза	10,7 раза
#Типранавір, 500 мг двічі на добу/ритонавір, 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	9,4 раза	8,6 раза
#Телапревір, 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	7,88 раза	10,6 раза
#, †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 раза	4,3 раза
#Кларитроміцин, 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,4 раза	5,4 раза
#Дарунавір, 300 мг двічі на добу/	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,4 раза	2,25 раза

ритонавір, 100 мг двічі на добу, 9 днів			
#Ітраконазол, 200 мг 1 р/добу, 4 дні	40 мг РД	3,3 рази	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 рази	2,84 рази
#Фосампренавір, 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,3 рази	4,04 рази
#Нелфінавір, 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	74 %	2,2 рази
#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 %	
Еритроміцин, 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	33 %	38 %
Амлодипін, 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	15 %	12 %
Циметидин, 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	Менше ніж 1 %	11 %
Колестипол, 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	26 %**
Маалокс ТС®, 30 мл 1 раз на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	33 %	34 %
Ефавіренз, 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	41 %	1 %
#Рифампін, 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †	40 мг 1 раз на добу	30 %	2,7 рази
#Рифампін, 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †	40 мг 1 раз на добу	80 %	40 %
#Гемфіброзил, 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	35 %	Менше ніж 1 %
#Фенофібрат, 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	3 %	2 %
#Боцепревір, 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	2,30 рази	2,66 рази

& 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

## ♥ Аптека інтернет це ♥

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 раза) та/або  $C_{max}$  (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 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 концентрації аторвастатину у плазмі крові.
- ‡ Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні у клінічних умовах, імовірно, буде більшим, ніж те, що спостерігалось у цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій ефективній 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	3 %	↓ 11 %
80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів	#Дигоксин, 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	15 %	20 %
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці	28 %	23 %
	– норетистерон, 1 мг	19 %	30 %
	– етинілестрадіол, 35 мкг		
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	27 %	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, Торвакард® Кристал 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 Торвакард® Кристал показаний для:

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Торвакард® Кристал показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;



## ♥ Аптека інтернет це ♥

- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

### *Гіперліпідемія.*

- Як доповнення до дієти, для зменшення підвищення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи IIa та IIb за класифікацією Фредріксона).
- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип IV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип III за класифікацією Фредріксона) у разі, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.
- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпропротеїну В у хлопчиків та у 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  $\geq 190$  мг/дл або
  - б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  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.

Вагітність та період годування груддю.

Репродуктивний вік пацієнтки, якщо контрацептивні засоби не застосовуються.

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

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікуючих 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.* Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1 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, делавірдином, 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.

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів підвищує ризик розвитку міопатії. Дослідження впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, 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, особливо після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

*Грейпфрутовий сік* містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію 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 аторвастатину у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Торвакард®

Кристал 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 аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки препарату Торвакард® Кристал (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування препарату Торвакард® Кристал. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій ефективній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Торвакард® Кристал не повинна перевищувати 20 мг; застосовувати такі комбінації слід 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 Торвакард® Кристал не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, щодо пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза препарату Торвакард® Кристал 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 аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки препарату Торвакард® Кристал (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Торвакард® Кристал та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських засобів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 3 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

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

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
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 ефективній 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 ефективній дозі.

*Гемфіброзил.* У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Торвакард® Кристал 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, Торвакард® Кристал слід застосовувати з обережністю при сумісному призначенні 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 Торвакард® Кристал (див. розділ «Особливості застосування»).

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (такими як ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування препарату Торвакард® Кристал з рифампіном, оскільки було показано, що

відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

*Дилтіазему гідрохлорид.* Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) підвищує концентрацію 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, знижує концентрацію 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.

*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 застосування інших статинів, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може бути потрібно тимчасове припинення лікування аторвастатином.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину 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 аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає Торвакард® Кристал.

*Варфарин.* Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні пацієнтам, 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.* Клінічні дослідження показали, що одночасне застосовування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естрогенозамісної терапії не супроводжувалось клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

### **Особливості застосування.**

*Скелетні м'язи.* Надходили рідкісні повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні аторвастатину та інших лікарських засобів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функції нирок може бути фактором ризику 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 засобами, 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 такими 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 аторвастатину. Лікування препаратом слід припинити у разі значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телапівіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препарату Торвакард® Кристал та похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків 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 засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися доцільність 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 Торвакард® Кристал слід тимчасово або повністю припинити у разі гострого, серйозного стану, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжкої гострої інфекції, гіпотензії, хірургічної операції, травми, тяжких метаболічних, ендокринних та електролітичних розладів, а також неконтрольованих судом).



*Порушення функції печінки.* Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми, яке виникло 2 рази або більше) рівнів сироваткових трансаміназ спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин під час клінічних досліджень. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз препарату 10, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Під час клінічних досліджень препарату в одного пацієнта розвинулась жовтяниця. Підвищені показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними ознаками та симптомами. Після зменшення дози перерви у застосуванні препарату або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або приблизно до цих рівнів без залишкових явищ. 18 з 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

Перед тим як розпочинати терапію аторвастатином, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У разі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування аторвастатину слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Торвакард® Кристал слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Торвакард® Кристал 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 аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирковозалозних та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин 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

заобами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

*Застосування пацієнтам з нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки.* При post-hoc аналізі дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Запобігання інсульту шляхом різкого зменшення рівнів холестерину), під час якого аторвастатин у дозі 80 мг на противагу плацебо застосовували 4731 пацієнту без ішемічної хвороби серця, які мали в анамнезі випадки інсульту або транзиторної ішемічної атаки протягом попередніх 6 місяців, спостерігалася більша частота випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували Торвакард® Кристал у дозі 80 мг, порівняно з групою плацебо (55 випадків, 2,3 %, у групі аторвастатину порівняно з 33 випадками, 1,4 %, у групі плацебо; CP: 1,68, 95 % ДІ: 1,09, 2,59;  $p=0,0168$ ). Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною в усіх групах лікування (17 та 18 для груп аторвастатину та плацебо відповідно). Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (38, 1,6 %), порівняно з групою плацебо (16, 0,7 %). Деякі початкові характеристики, у тому числі наявність випадків геморагічного та лакунарного інсульту під час включення до дослідження, були пов'язані з вищою частотою випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (див. розділ «Побічні реакції»).

Серед 39828 пацієнтів, які отримували аторвастатин у клінічних дослідженнях, 15813 (40 %) пацієнтів були віком від 65 років, а 2800 (7 %) пацієнтів були віком від 75 років. Не спостерігалось жодної загальної відмінності у безпеці та ефективності препарату між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами згідно з іншим клінічним досвідом, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати аторвастатин пацієнтам літнього віку.

*Печінкова недостатність.* Аторвастатин 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;

## ♥ Аптека інтернет це ♥

- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібрів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або зловживанні алкоголем.

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 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 креатинкінази. Рівень креатинкінази (КК) 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 разі появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

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

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином 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 разі встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами. Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів є потужні інгібітори СУРЗА4 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 засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідне одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики такого лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів СУРЗА4 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 Торвакард® Кристал входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікуючими 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 дієта, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також застосування інших немедикаментозних заходів були недостатніми. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або декількома

факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Торвакард® Кристал можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування. Аторвастатин не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів є підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Аторвастатин протипоказаний вагітним та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним. Аторвастатин 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 Торвакард® Кристал, 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 перебігу 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 засобу цього класу проникає у грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні побічні реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю (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 роботи 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 Торвакард® Кристал 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 Торвакард® Кристал 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. Початкову та підтримуючі дози препарату Торвакард® Кристал слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Торвакард® Кристал слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

*Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років).* Рекомендована початкова доза препарату Торвакард® Кристал 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 мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.* Доза препарату Торвакард® Кристал для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Торвакард® Кристал слід використовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія.* Торвакард® Кристал можна застосовувати із секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів 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 концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня



холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Торвакард® Кристал; отже, коригування дози для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

*Дозування для пацієнтів, які приймають циклоспорин, кларитроміцин, ітраконазол або певні інгібітори протеаз.* Слід уникати лікування аторвастатином пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір) або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій ефективній 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 Торвакард® Кристал слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої ефективної дози препарату Торвакард® Кристал. У пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої ефективної дози препарату Торвакард® Кристал (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Діти.**

Безпека та ефективність препарату для пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була досліджена у контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль побічних реакцій до такого у пацієнтів, які отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими побічними реакціями, 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. розділи «Побічні реакції», «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»).

Аторвастатин не досліджували у контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.



Клінічна ефективність препарату у дозах до 80 мг/добу протягом 1 року 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 аторвастатином немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного підвищення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

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

Таблиця 4.

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

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

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

До інших побічних реакцій, про які повідомлялося під час плацебо-контрольованих досліджень, належать:

*загальні порушення:* відчуття нездужання, пірексія;

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

*з боку скелетно-м'язової системи:* м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, 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 виникнення побічних реакцій визначали таким чином: часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); рідко (> 1/10000, < 1/1000); надзвичайно рідко (< 1/10000).

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

## ♥ Аптека інтернет це ♥

*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; рідко: 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 рідко: печінкова недостатність.

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

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

*Розлади системи крові та лімфатичної системи:* рідко: тромбоцитопенія.

*Розлади імунної системи:* часто: алергічні реакції; надзвичайно рідко: 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.

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

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

спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт.

*Досвід постреєстраційного застосування препарату.* Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

До побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням аторвастатином, зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит.

Находили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Находили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (такі як втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів, вони не належали до категорії серйозних побічних реакцій та були оборотними після припинення прийому статинів; час до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні) був різним.

Під час застосування деяких статинів були описані такі побічні явища: розлад статевої функції; виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легенів, особливо під час довгострокового лікування.

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

*Порушення функції кровоносної та лімфатичної систем:* тромбоцитопенія.

*Порушення функції імунної системи:* алергічні реакції, анафілаксія (у тому числі анафілактичний шок).

*Порушення метаболізму та харчування:* збільшення маси тіла.

## ♥ Аптека інтернет це ♥

*Порушення функції нервової системи:* головний біль, гіпестезія, дисгевзія.

*Розлади шлунково-кишкового тракту:* біль у животі.

*Порушення функції органів слуху та лабіринту:* шум у вухах.

*Шкіра та підшкірна тканина:* кропив'янка.

*Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* артралгія, біль у спині.

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

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

*Діти (віком 10-17 років).* Профіль безпеки та переносимості аторвастатину у дозі від 10 мг до 20 мг на добу був загалом подібним до такого при прийомі плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Не потребує спеціальних умов зберігання.

### **Упаковка.**

Таблетки по 10 мг і 20 мг: № 30 (15x2), № 90 (15x6) – по 15 таблеток у блістері, по 2 або 6 блістерів в картонній коробці.

Таблетки по 40 мг: № 30 (10x3) – по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

## ♥ Аптека інтернет це ♥

ТОВ «Зентіва».

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

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

### **Заявник.**

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

### **Місцезнаходження заявника.**

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А.