

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АТОРВАСТАТИН-ДАРНИЦЯ

(ATORVASTATIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію, в перерахуванні на аторвастатин 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат з повідоном, целюлоза мікрокристалічна, лактоза моногідрат, натрію лаурилсульфат, кросповідон, магнію стеарат, опадрай II 85F білий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин.

Код АТХ C10A A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА) редуктази – ферменту, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – початковий та лімітуючий етап біосинтезу холестерину.

Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А у мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину.

В експериментальних моделях у тварин аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ;

аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального застосування, максимальна концентрація його у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається протягом 1–2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібувальної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази – становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність лікарського засобу 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 AUC (площа під кривою «концентрація-час»), зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, застосовується лікарський засіб 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 застосування лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Понад 98 % лікарського засобу зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення лікарського засобу в еритроцити. На підставі спостережень у тварин вважається, що аторвастатин здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Метаболізм.

Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів β-окиснення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню аторвастатином. Приблизно 70 % циркулювальної інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язане з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеною концентрацією лікарського засобу в 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 після печінкового та/або позапечінкового метаболізму, однак цей лікарський засіб, очевидно, не зазнає кишково-

печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення лікарського засобу 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 застосування лікарського засобу з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1B1 (OATP1B1) і транспортера 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат ефлюксних транспортерів полірезистентного білка 1 (MDR1) і білка резистентності раку молочної залози (BCRP), які можуть обмежувати кишкову абсорбцію і жовчний кліренс аторвастатину.

Популяції хворих

Пацієнти літнього віку. Концентрації аторвастатину в плазмі крові є вищими (приблизно 40 % для $C_{\max}$ та 30 % для AUC) у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих пацієнтів. Є дані про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози лікарського засобу у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Уявний кліренс при пероральному застосуванні аторвастатину у дітей виявився подібним до кліренсу у дорослих людей при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріатою в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину за даними відкритого 8-тижневого дослідження, яке включало результати дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років, n=29).

Стать. Концентрації аторвастатину в плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі крові чоловіків (приблизно на 20 % вище для $C_{\max}$ та на 10 % нижче для AUC). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу у чоловіків та жінок.

Порушення функції нирок. Захворювання нирок не мають впливу на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або на зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), тому коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Печінкова недостатність. Концентрація аторвастатину у плазмі крові помітно підвищена у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників $C_{\max}$ та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюваннями печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюваннями печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення показників $C_{\max}$ та AUC підвищуються приблизно у 16 та 11 разів відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням у дорослих.

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 ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, аторвастатин показаний для:

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

Для пацієнтів із 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, лікарський засіб показаний для:

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

Для пацієнтів із клінічно вираженою ішемічною хворобою серця лікарський засіб 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.

У дорослих пацієнтів.

- Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи IIa та IIb за класифікацією Фредріксона).
- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (тип IV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів із первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип III за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.

У дітей.

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

а) холестерин ЛПНЩ залишається ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або;

б) холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) та:

- у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання;
- два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань наявні 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.
- Лікування гепатиту С противірусними лікарськими засобами глекапревір/пібрентасвір.
- Вагітність.
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив одночасно застосовуваних лікарських засобів на аторвастатин

Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1B1 (OATP1B1) і транспортера 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат полірезистентного білка 1 (MDR1) і білка резистентності раку молочної залози (BCRP), які можуть обмежувати кишкову абсорбцію і жовчний кліренс аторвастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Одночасне введення лікарських засобів, які є інгібіторами CYP3A4 або транспортними білками, може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові та збільшення ризику міопатії. Ризик також зростає у разі одночасного застосування аторвастатину з іншими препаратами, які потенційно можуть індукувати міопатію, такими як похідні фіброєвої кислоти та езетиміб (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Потужні інгібітори CYP 3A4. Одночасне застосування лікарського засобу з потужними інгібіторами CYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові (див. Таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на CYP 3A4. Слід за можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP 3A4 (наприклад, із циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом,

вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими протівірусними препаратами для лікування HCV (наприклад, елбасвіру/гразопревіру) та інгібіторами протеаз ВІЛ, зокрема ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. Таблицю 1).

Помірні інгібітори СYP 3A4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. Таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP 3A4, тому одночасне застосування цих лікарських засобів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP 3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину та проведення клінічного моніторингу стану пацієнта. Також клінічний моніторинг стану пацієнта рекомендовано проводити 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 лікарського засобу у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин 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 лікарського засобу з декількома комбінаціями інгібіторів протеази (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнтам, які приймають типранавір ритонавір або глекапревір пібрентасвір, слід уникати одночасного застосування із аторвастатином. Пацієнтам, які приймають лопінавір ритонавір або симепревір, лікарський засіб потрібно застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір або елбасвір гразопревір, доза лікарського засобу не повинна перевищувати 20 мг. При застосуванні пацієнтам, які приймають нелфінавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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, пацієнтам, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Циклоспорин. Аторвастатин є субстратами печінкових транспортерів. Метаболіти аторвастатину 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 аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Летермовір. Одночасне застосування аторвастатину у дозі 20 мг та летермовіру у дозі 480 мг на добу призводило до підвищення рівня впливу аторвастатину (співвідношення AUC: 3,29) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Летермовір являється інгібітором ефлюкських транспортерів P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 та печінкового транспортера OATP1B1/1B3, таким чином він підвищує рівень впливу аторвастатину. Доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ступінь опосередкованих лікарських взаємодій CYP3A та OATP1B1/1B3 на супутні лікарські засоби може бути різною при одночасному застосуванні летермовіру з циклоспорином. Застосування аторвастатину не рекомендується пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином.

Глекапревір і пібрентасвір, елбасвір та гразопревір. Супутнє застосування глекапревіру та пібрентавіру або елбасвіру та гразопревіру може призвести до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові та підвищеного ризику міопатії.

При одночасному застосуванні глекапревіру і пібрентавіру з аторвастатином плазмова концентрація аторвастатину підвищується до 8,3 раза частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A інгібування, тому не рекомендується одночасне застосування аторвастатину пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять глекапревір та пібрентасвір.

При одночасному застосуванні елбасвіру та гразопревіру з аторвастатином плазмова концентрація аторвастатину підвищується до 1,9 раза частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A інгібування, тому доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу при застосуванні пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять елбасвір та гразопревір (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Ніацин. Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватися при застосуванні лікарського засобу у комбінації з ніацином, тому слід розглянути можливість зниження дози аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Дилтіазему гідрохлорид. 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 лікарського засобу, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінюється.

Колестипол. Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (співвідношення концентрації аторвастатину 0,74) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих лікарських засобів окремо.

Азитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори транспорту. Інгібітори транспортних білків (наприклад, циклоспорин, летермовір) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. Таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих лікарських засобів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. Таблицю 1).

Езетиміб. Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують із 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. При одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами може підвищуватися ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу. Механізм цієї взаємодії (чи є вона фармакодинамічною або фармакокінетичною, чи обох видів одночасно) дотепер невідомий. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували комбінацію цих лікарських засобів.

Якщо необхідне системне застосування фузидової кислоти, слід припинити застосування аторвастатину на весь період застосування фузидової кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин. При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину у плазмі крові підвищуються (див. розділ «Фармакокінетика»). 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»). Ці підвищення необхідно брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає аторвастатин.

Варфарин. Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час 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.

Далтоміцин. Повідомлялося про випадки міопатії та/або рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, аторвастатину) з далтоміцином. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші лікарські засоби. Відомо, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних лікарських засобів та його застосування у процесі естроген-замісної терапії не супроводжується клінічно значущими побічними ефектами.

Досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось.

Таблиця 1

Вплив одночасно застосовуваних лікарських засобів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Співвідношення AUC ^{&}	Клінічні рекомендації [#]
Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,7	Якщо одночасний прийом з аторвастатином необхідний, доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу. Рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг, разова доза	9,4	
Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг, разова доза	7,9	
Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів	8,3	Одночасне застосування з препаратами, які містять глекапревір або пібрентасвір, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Саквінавір 400 мг 2 рази на добу/ритонавір (300 мг 2 рази на добу 5-7 днів, на 8-й день збільшити дозу до 400 мг), 4-18 днів, через 30 хвилин після прийому аторвастатину	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,9	Якщо одночасний прийом з аторвастатином необхідний, рекомендується зменшення дози аторвастатину. При дозуванні понад 40 мг рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Дарунавір 300 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,4	
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг, разова доза	3,3	
Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,5	
Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,3	

Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/ гразопревір 200 мг 1 раз на добу, 13 днів	10 мг, разова доза	1,95	Доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу при одночасному застосуванні з препаратами, що містять елбасвір або гразопревір.
Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг, разова доза	2,12	Доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу при одночасному застосуванні з препаратами, що містять симепревір.
Лопінавір 400 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	20 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	5,9	Якщо одночасний прийом з аторвастатином необхідний, рекомендується зменшення дози аторвастатину. При дозуванні аторвастатину понад 20 мг рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,5	Доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу при одночасному застосуванні з препаратами, що містять летермовір.
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг, разова доза	3,29	Специфічних рекомендацій немає.
Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	1,74	Одночасний прийом грейпфрутового соку у великих кількостях та аторвастатину не рекомендується.
Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	1,37	Після ініціювання або коригування дози дилтіазему рекомендований відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	1,51	Рекомендується зменшення максимальної дози аторвастатину та клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	1,33	

Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	1,18	Специфічних рекомендацій немає.
Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	1,00	
Колестипол 10 г 2 рази на добу, 24 тижні	40 мг 1 раз на добу впродовж 8 тижнів	0,74**	
Маалокс ТС® 30 мл 4 рази на добу, 17 днів***	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	0,66	
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	0,59	
Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному застосуванні)	40 мг 1 раз на добу	1,12	Якщо одночасного прийому не можна уникнути, рекомендується клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами)	40 мг 1 раз на добу	0,20	
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,35	Рекомендується найменша початкова доза аторвастатину та клінічний моніторинг стану пацієнтів.
Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,03	
Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	2,3	Рекомендується найменша початкова доза аторвастатину та клінічний моніторинг стану пацієнтів. Доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу протягом одночасного застосування з боцепревіром.

& Співвідношення за методами лікування (одночасне застосування лікарського засобу з аторвастатином порівняно із застосуванням аторвастатину окремо).

Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

* Містить один або кілька компонентів, що інгібують CYP3A4, і можуть збільшити концентрацію лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4, у плазмі крові. Вживання однієї 240 мл склянки грейпфрутового соку також призвело до зниження на 20,4 % AUC активного ортогідрокси-метаболіту. Велика кількість грейпфрутового соку (понад 1,2 л на добу протягом 5 днів) збільшувала AUC аторвастатину в 2,5 рази та AUC активних інгібіторів ГМК-КоА-редуктази (аторвастатину та метаболітів) в 1,3 рази.

** Співвідношення, що ґрунтується на одиничній вибірці, взятій через 8-16 годин після застосування дози.

*** Супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %, але при цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінюється.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Лікарський засіб/доза (мг)	Співвідношення AUC ^{&}	Клінічні рекомендації
80 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів	Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	1,15	Рекомендується проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів.
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірин 600 мг одноразово [#]	1,03	Специфічних рекомендацій немає.
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці:		
	- норетистерон 1 мг - етинілестрадіол 35 мкг	1,28 1,19	
10 мг 1 раз на добу	Гипранавір 500 мг 2 рази на добу/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	1,08	
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,73	
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	0,99	

[&] Співвідношення за методами лікування (одночасне застосування лікарського засобу з аторвастатином порівняно із застосуванням аторвастатину окремо).

[#] При одночасному застосуванні декількох доз аторвастатину та антипірину зміни кліренсу антипірину незначні або не виявлені.

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

Таблиця 3

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

Лікарські засоби, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, типранавір ритонавір, глекапревір пібрентасвір, летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином	Уникати застосування аторвастатину
Кларитроміцин, ітраконазол, саквінавір ритонавір*, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір, елбасвір гразопревір, летермовір	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Нелфінавір	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

Лопінавір ритонавір, симепревір, похідні фібринової кислоти, еритроміцин, азольні протигрибкові засоби, ліпідомодифікуючі дози ніацину, колхіцин	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі
--	--

* Застосовувати у найменшій необхідній дозі.

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

Відомі рідкісні випадки розвитку рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні лікарського засобу з аторвастатином та інших лікарських засобів цього класу. Наявність в анамнезі порушень 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 лікарські засоби групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP 3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ та вірусу гепатиту С), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Також відомі 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 (КК) 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 дифузною міалгією, 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 застосування аторвастатину. Застосування лікарського засобу слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час застосування лікарського засобу цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у Таблиці 3. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатину з будь-яким із цих лікарських засобів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких проявів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення дози будь-якого з лікарських засобів. 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 можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Терапію лікарським засобом аторвастатин 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 судоми).

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 ВМН діапазону, 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.

Відомо про розвиток жовтяниці при прийомі аторвастатину, підвищення показників функціональних проб печінки (ФПП), які не пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними ознаками та симптомами. Після зменшення дози, перерви у застосуванні лікарського засобу або припинення його застосування рівні трансаміназ повертаються до рівнів перед лікуванням або приблизно до цих рівнів без негативних наслідків.

Перед тим як розпочинати терапію лікарським засобом, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Також відомо про рідкісні випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали лікарські засоби групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування лікарського засобу аторвастатин слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати застосування лікарського засобу.

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Лікарський засіб протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівня 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 наднирникових та/або гонадних стероїдів. Відомо, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує адреналовий (наднирковий) резерв. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався. Невідомо, яким чином аторвастатин впливає на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні лікарського засобу групи статинів з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтами з нещодавними випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки

При post-hoc аналізі дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Запобігання інсульту шляхом раптового зменшення рівня 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 аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з групою плацебо (55 випадків, 2,3 % у групі аторвастатину порівняно з 33 випадками, 1,4 % у групі плацебо; СР: 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, асоціювалися 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 спостерігалася жодної загальної відмінності щодо безпеки та ефективності застосування 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

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

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 фібрів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або зловживанні алкоголем.

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

Підвищення рівня лікарського засобу у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та застосування особливим популяціям пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»), 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 більше ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня КК

Рівень КК не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити інтерпретацію результатів. Якщо на початковому рівні спостерігається значне підвищення КК (перевищення ВМН більше 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 більше 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 лікарського засобу та ретельного нагляду за станом пацієнта.

Лікування аторвастатином необхідно припинити, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення рівня КК (перевищення ВМН більше ніж у 10 разів) або 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 лікарських засобів можуть виступати потужні інгібітори СYP 3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, зокрема ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір, типранавір/ритонавір тощо. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом та іншими похідними фібрової кислоти, протівірусними препаратами для лікування гепатиту С (HCV) (боцепревіром, талапревіром, елбасвіром/гразопревіром), еритроміцином, ніацином або езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість згаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими лікарськими засобами, слід ретельно зважити користь та ризики такого застосування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку

застосування потужних інгібіторів СYP 3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Аторвастатин не можна призначати одночасно з фузидовою кислотою, яку застосовують системно, або впродовж 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, яким системне застосування фузидової кислоти необхідне, лікування статинами слід призупинити на весь період лікування фузидовою кислотою.

У пацієнтів, які отримували фузидову кислоту та статини у комбінації, були зареєстровані випадки рабдоміолізу (в тому числі летальні) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів слабкості, болю або болісної чутливості у м'язах.

Терапію статинами можна продовжити через 7 днів після отримання останньої дози фузидової кислоти.

За виняткових обставин, коли потрібне довгострокове системне застосування фузидової кислоти, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування аторвастатину та фузидової кислоти слід розглядати тільки індивідуально та здійснювати під ретельним наглядом лікаря.

Ризик міопатії та/або рабдоміолізу може підвищуватися при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, аторвастатину) та даптоміцину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути можливість тимчасового призупинення застосування лікарського засобу Аторвастатин-Дарниця пацієнтам, які застосовують даптоміцин, якщо тільки користь від одночасного застосування не переважає ризик. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, слід контролювати рівень креатинкінази 2-3 рази на тиждень та ретельно наглядати за станом пацієнтів для виявлення будь-яких ознак або симптомів, що можуть свідчити про міопатію.

Інтерстиціальна хвороба легень

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. Проявами цієї хвороби можна вважати 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.

Міастенія гравіс / очна міастенія

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують *de novo* або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу Аторвастатин-Дарниця. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

До складу лікарського засобу входить лактоза. Цей лікарський засіб не слід приймати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози.

Терапія ліпідомодифікаційними лікарськими засобами 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 лікарського засобу можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Цей лікарський засіб містить сполуки натрію, тому пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію, слід бути обережними під час застосування даного лікарського засобу.

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.

Оцінка ризиків

Аторвастатин протипоказаний вагітним жінкам, оскільки не встановлена безпека його застосування вагітним і немає явної користі прийому ліпідознижувальних лікарських засобів під час вагітності. Оскільки інгібітори ГМГ-КоА-редуктази знижують синтез холестерину та, можливо, синтез інших біологічно активних речовин, які є похідними холестерину, аторвастатин може шкідливо впливати на плід. Прийом аторвастатину слід припинити, як тільки встановлена вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

Розрахунковий фоновий ризик значних вроджених мальформацій та викиднів для вказаної популяції невідомий. У загальній популяції США розрахунковий фоновий ризик значних вроджених мальформацій та викиднів при клінічно визнаних вагітностях становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

Контрацепція

Аторвастатин може завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Жінки репродуктивного віку мають бути проінформовані про необхідність ефективної контрацепції під час лікування цим лікарським засобом.

Клінічні дані

Обмежені опубліковані дані обсерваційних досліджень, метааналізів та клінічних випадків щодо застосування аторвастатину кальцію не показали підвищеного ризику виникнення серйозних вроджених мальформацій або викиднів.

Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Проспективне спостереження приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися симвастатином або ловастатином, показало, що частота

випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних смертей/мертвонароджень не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Кількість випадків є достатньою, щоб виключити ≥ 3 –4-кратне підвищення вроджених аномалій розвитку плода порівняно з фоновою частотою. У 89 % вагітних, за якими вели проспективне спостереження, застосування лікарського засобу розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

Період годування груддю.

Аторвастатин протипоказаний під час годування груддю. Відсутня інформація про вплив лікарського засобу на дитину, яку годують груддю, чи на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак було виявлено, що інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко; аторвастатин наявний у молоці щурів. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, 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 роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія і змішана дисліпідемія

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більше ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу знаходиться у межах від 10 мг до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна застосовувати разовою дозою у будь-які години та незалежно від вживання їжі. Початкову та підтримувальні дози аторвастатину слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози 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 лікарського засобу становить 10 мг/добу; звичайний діапазон доз становить від 10 мг до 20 мг перорально 1 раз на добу. Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Доза аторвастатину для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 мг до 80 мг на добу. Аторвастатин слід застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу, тому коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

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

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ типранавір ритонавір, або інгібітор протеази вірусу гепатиту С глекапревір пібрентасвір, або летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином. Пацієнтам із ВІЛ, які приймають лопінавір ритонавір, аторвастатин слід застосовувати у найнижчій необхідній дозі. У пацієнтів, які приймають кларитроміцин, ітраконазол, елбасвір гразопревір, або пацієнтам з ВІЛ, які приймають у комбінації саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампrenaвір або фосампrenaвір ритонавір або летермовір, терапевтичну дозу лікарського засобу слід обмежити дозою у 20 мг, також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг. При супутньому призначенні аторвастатину з іншими інгібіторами протеаз рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози лікарського засобу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу встановлені для дітей віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до дієти для зниження загального холестерину, рівня ЛПНЩ та рівня аполіпопротеїну В, коли після адекватної спроби дієтотерапії відмічаються:

- холестерин ЛПНЩ ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або
- холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) та:
 - у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні захворювання у родичів першого або другого ступеня;
 - наявні два або більше інших факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

- Плацебо-контрольоване клінічне дослідження тривалістю 6 місяців за участю 187 хлопців та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг або 20 мг щодня, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до такого, як у пацієнтів, які отримували плацебо. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу лікарського засобу на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат.

- Трирічне відкрите неконтрольоване дослідження за участю 163 дітей віком від 10 до 15 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, для яких підбирали дозу для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ <130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безпека та ефективність застосування аторвастатину при зниженні холестерину ЛПНЩ зазвичай відповідають показникам, які спостерігалися у дорослих пацієнтів, незважаючи на обмеження плану неконтрольованого дослідження.

Необхідна консультація дівчат після початку менструацій щодо контрацепції, якщо це доречно для пацієнта.

Довгострокової ефективності терапії аторвастатином, розпочатої в дитинстві для зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці, не встановлено.

Безпека та ефективність терапії аторвастатином не встановлена для дітей віком до 10 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Клінічна ефективність аторвастатину у дозах до 80 мг/добу протягом 1 року була оцінена у неконтрольованому дослідженні пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

Передозування.

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та за необхідності застосовувати підтримувальні заходи. Через високий ступінь зв'язування аторвастатину з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу лікарського засобу за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

Згідно з даними клінічних досліджень аторвастатину серед 16066 пацієнтів (8755 отримували аторвастатин та 7311 отримували плацебо; віковий діапазон 10–93 роки, 39 % жінок, 91 % європеоїдної раси, 3 % негроїдної раси, 2 % монголоїдної раси, 4 % інші) з медіаною лікування, що становила 53 тижні, 9,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, та 9,5 % пацієнтів, які отримували плацебо, припинили застосування препарату через небажані реакції, незалежно

від причинного зв'язку з препаратом.

П'ять найпоширеніших небажаних реакцій у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, що призводили до припинення застосування аторвастатину та траплялися з частотою, вищою ніж у групі плацебо: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

У пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином у плацебо-контрольованих дослідженнях (n=8755), найчастіше спостерігалися такі небажані реакції (частота випадків 2 % або більше та вище, ніж у групі плацебо), незалежно від причинного зв'язку: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %).

У Таблиці 4 підсумовується частота клінічних небажаних реакцій, незалежно від причинного зв'язку, зареєстрованих у 2 % пацієнтів або більше та з частотою, вищою, ніж у групі плацебо, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином (n=8755), за даними 17 плацебо-контрольованих досліджень.

Таблиця 4

Клінічні небажані 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)

Небажана 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
* Небажана реакція > 2 % у будь-якій дозі більше ніж плацебо						

До інших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час досліджень, належать:

З боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: шум у вухах.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм, гепатит, холестаза.

З боку нирок та сечовидільної системи: лейкоцитурія.

З боку обміну речовин, метаболізму: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності КФК, гіперглікемія.

З боку нервової системи: жахливі сновидіння.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля).

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади: відчуття нездужання, пірексія.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку органів зору: нечасто – затуманення зору.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – біль у горлі та гортані.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор; нечасто – панкреатит, блювання.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко – печінкова недостатність.

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто – гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідко – периферична нейропатія.

З боку серцево-судинної системи: рідко – васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: часто – алергічні реакції; дуже рідко – анафілаксія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідко – ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, ліхеноїдна реакція, спричинена лікарським засобом.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – біль у суглобах, біль у спині; рідко – міопатія, міозит, рабдоміоліз.

Загальні розлади: нечасто – астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність.

Лабораторні показники: часто – відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності КФК 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 ВМН більше 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 КК сироватки крові, що більше ніж у 3 рази перевищувала ВМН. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у процесі клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися рівні, що перевищували ВМН більше ніж у 10 разів.

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

У дослідженні ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), яке включало 10305 учасників (віковий діапазон 40–80 років, 19 % жінок; 94,6 % представників європеїдної раси, 2,6 % представників негроїдної раси, 1,5 % південно-азійського походження та 1,3 % змішаного походження/інших), які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг щоденно (n=5168) або плацебо (n=5137), профіль безпеки та переносимості у пацієнтів, які отримували аторвастатин, був порівнюваним з таким у групі плацебо впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 3,3 року.

У дослідженні CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), яке включало 2838 пацієнтів (у віковому діапазоні 39–77 років, 32 % жінок; 94,3 % представників європеїдної раси, 2,4 % південно-азійського походження, 2,3 % афро-карибського походження та 1 % інших) із цукровим діабетом II типу, які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг на добу (n=1428) або плацебо (n=1410), не спостерігалось жодної різниці у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами лікування впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 3,9 року. Про жодні випадки рабдоміолізу не повідомлялося.

У дослідженні TNT (Treating to New Targets Study), яке включало 10001 пацієнта (віковий діапазон 29–78 років, 19 % жінок; 94,1 % представників європеїдної раси, 2,9 % представників негроїдної раси, 1,0 % представників монголоїдної раси та 2,0 % інших) з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг на добу (n=5006) або аторвастатин у дозі 80 мг на добу (n=4995), спостерігалися більш серйозні небажані реакції та випадки припинення застосування аторвастатину через небажані реакції у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину (92, 1,8 %; 497, 9,9 % відповідно), порівняно з групою пацієнтів, які отримували низькі дози аторвастатину (69, 1,4 %; 404, 8,1 % відповідно), впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,9 року. Стійкі підвищення рівня трансаміназ (у 3 рази або більше вище ВМН, двічі впродовж 4–10 днів) спостерігалися у 62 (1,3 %) осіб, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг та у 9 (0,2 %) осіб, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг. Підвищення рівня КК (у 10 разів або більше вище ВМН) були загалом низькими, але були вищими у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину (13, 0,3 %), порівняно з групою пацієнтів, які отримували низькі дози аторвастатину (6, 0,1 %).

У дослідженні IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering Study), яке включало 8888 пацієнтів (у віковому діапазоні 26–80 років, 19 % жінок; 99,3 % представників європеїдної раси, 0,4 % представників монголоїдної раси, 0,3 % представників негроїдної раси та 0,04 % інших), які отримували аторвастатин у дозі 80 мг/добу (n=4439) або симвастатин у дозі 20–40 мг на добу (n=4449), не спостерігалася жодної відмінності у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами лікування впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,8 року.

У дослідженні SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), яке включало 4731 пацієнта (віковий діапазон 21–92 роки, 40 % жінок; 93,3 % представників європеїдної раси, 3,0 % представників негроїдної раси, 0,6 % представників монголоїдної раси та 3,1 % інших) без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з наявністю в анамнезі інсульту або транзиторної ішемічної атаки протягом попередніх 6 місяців, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (n=2365) або плацебо (n=2366), упродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,9 року спостерігалася вища частота випадків стійкого підвищення рівня печінкових трансаміназ (у 3 рази або більше вище ВМН двічі впродовж 4–10 днів) у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (0,9 %), порівняно з групою плацебо (0,1 %). Випадки підвищення рівня КК (у 10 разів вище ВМН) були рідкісними, але спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (0,1 %), ніж у групі плацебо (0,0 %). Цукровий діабет був зареєстрований як небажана реакція у 144 пацієнтів (6,1 %) групи, яка отримувала аторвастатин, та у 89 пацієнтів (3,8 %) групи плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

При post-hoc аналізі продемонстровано, що аторвастатин у дозі 80 мг зменшував частоту ішемічного інсульту (218 із 2365, 9,2 %, проти 274 з 2366, 11,6 %) та підвищував частоту випадків геморагічного інсульту (55 з 2365, 2,3 %, проти 33 з 2366, 1,4 %) порівняно з плацебо. Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною між групами (17 випадків у групі аторвастатину порівняно з 18 випадками у групі плацебо). Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (38 випадків нелетального геморагічного інсульту), порівняно з групою плацебо (16 випадків нелетального геморагічного інсульту). Виявилося, що пацієнти, які вступили до дослідження з геморагічним інсультом в анамнезі, отримали підвищений ризик геморагічного інсульту (7 (16 %) у групі аторвастатину, проти 2 (4 %) у групі плацебо).

Значущих відмінностей між групами лікування щодо летальності з усіх причин не спостерігалася: 216 (9,1 %) у групі, яка отримувала аторвастатин у дозі 80 мг/добу, проти 211 (8,9 %) у групі плацебо. Частина пацієнтів, які померли через серцево-судинну патологію, була чисельно меншою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (3,3 %), ніж у групі плацебо (4,1 %). Частина пацієнтів, які померли не через серцево-судинну патологію, була чисельно більшою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (5,0 %), ніж у групі плацебо (4,0 %).

Побічні реакції під час клінічних досліджень застосування аторвастатину у дітей

Під час 26-тижневого контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років) (n=140, 31 % – жіночої статі; 92 % – представники європеїдної раси, 1,6 % – представники негроїдної раси, 1,6 % – представники монголоїдної раси та 4,8 % – представники інших етнічних груп) профіль безпеки та переносимості аторвастатину в дозі від 10 мг до 20 мг на добу як доповнення до дієти для зниження загального холестерину, рівня холестерину ЛПНЩ та рівня аполіпопротеїну В був загалом подібним до профілю плацебо.

Досвід постреєстраційного застосування аторвастатину.

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

До небажаних реакцій, пов'язаних із лікуванням аторвастатином, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (зокрема ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, міозит, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія, панкреатит та інтерстиціальна хвороба легень.

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

Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, 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. Звіти загалом не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та ці прояви були оборотними після припинення прийому статинів, мали різний час до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

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

-

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку органів зору: частота невідома: очна міастенія.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: шум у вухах.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку обміну речовин, метаболізму: збільшення маси тіла.

З боку нервової системи: головний біль, гіпестезія, дисгевзія; частота невідома: міастенія гравіс.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (у тому числі анафілактичний шок).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині.

Загальні розлади: біль у грудях, периферичний набряк, нездужання, втома.

Лабораторні показники: підвищення активності АЛТ, підвищення активності КФК крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок у пачці; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.