

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОЛЕВАС[®]

(TOLEVAS)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату 10 мг або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат;

плівкове покриття: Opadry AMB OY-B-28920: спирт полівініловий, титану діоксин (E 171), тальк, лецитин (E 322), ксантанова камедь (E 415).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин – це селективний конкурентний інгібітор ГМГ-КоА редуктази, ключового ферменту, який бере участь у перетворенні 3-гідрокси-3-метилглутарового коензиму А на мевалонову кислоту – попередник стеролів, у тому числі ХС. У пацієнтів із гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії, змішаною гіперліпідемією аторвастатин знижує рівень загального холестерину, ЛНЩ (холестерин ліпопротеїдів низької щільності) та аполіпопротеїну В. Аторвастатин також знижує

рівень ЛДНЩ (холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності) та ТГ (тригліцеридів), а також призводить до варіабельного підвищення ЛВЩ (холестерин ліпопротеїдів високої щільності).

Аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїдів у плазмі крові шляхом пригнічення ГМГ-КоА редуктази та синтезу холестерину в печінці, також за рахунок збільшення кількості рецепторів до ЛНЩ на мембранах гепатоцитів, що призводить до посилення поглинання і катаболізму ЛНЩ. Аторвастатин знижує утворення ЛНЩ та кількість частинок ЛНЩ. Аторвастатин спричиняє значне і стійке підвищення активності рецепторів до ЛНЩ у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛНЩ. Аторвастатин знижує рівень ЛНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які зазвичай не відповідають на лікування гіполіпідемічними засобами.

Аторвастатин та деякі з його метаболітів ефективні при застосуванні людям. У першу чергу аторвастатин впливає на печінку, оскільки синтез холестерину та кліренс ЛНЩ головним чином відбувається у печінці. Зниження рівня ЛНЩ більше пов'язане з дозою препарату, ніж із системною концентрацією. Індивідуальну дозу препарату необхідно призначати залежно від терапевтичного ефекту.

Аторвастатин дозозалежно (10-80 мг) знижує рівень загального холестерину (на 30-40 %), ЛНЩ (на 41-61 %), аполіпопротеїну В (на 34-50 %) та тригліцеридів (на 14-33 %) у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії і змішаною гіперліпідемією, у тому числі у пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

У пацієнтів із гіпертригліцеридемією застосування аторвастатину призводить до зниження рівня загального холестерину, ЛНЩ, ЛДНЩ, аполіпопротеїну В, ТГ, а також підвищує рівень ЛВЩ. У пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією застосування аторвастатину призводить до зниження рівня ЛПСЩ (холестерин ліпопротеїдів середньої щільності).

У пацієнтів із гіперліпопротеїнемією, тип Іа та ІІb за Фредериксоном, які були відібрані у ході 24 контрольних досліджень, середній показник збільшення рівня ЛВЩ порівняно з початковим під час застосування аторвастатину (10-80 мг) незалежно від дози становив 5,1-8,7 %. Крім того, аналіз зібраних даних продемонстрував значне зниження співвідношення загального холестерину до ЛВЩ та ЛНЩ до ЛВЩ, які коливалися у діапазоні від -29 % до -44 % та від -37 % до -55 % відповідно.

Застосування аторвастатину значно знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця та летальності (на 16 %). Застосування аторвастатину значно знижує ризик повторної госпіталізації при стенокардії з документально підтвердженою ішемією міокарда (на 26 %). На стільки ж знижується ризик ішемічної хвороби серця та летальності внаслідок застосування аторвастатину в діапазоні максимально допустимого рівня ЛНЩ. Окрім цього, внаслідок застосування аторвастатину ризик ішемічної хвороби серця та летальності так само знижується у пацієнтів з інфарктом міокарда іншого типу, ніж Q-інфаркт міокарда, та нестабільною стенокардією, незалежно від статі та віку (≤ 65 років та > 65 років).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому і досягає максимальної концентрації у плазмі через 1-2 години. Рівень поглинання та концентрація аторвастатину у плазмі крові залежить від дози аторвастатину. Біодоступність аторвастатину у формі таблеток порівняно з розчином становить 95 % і 99 % відповідно. Абсолютна біодоступність

аторвастатину становить приблизно 14 %, а системна доступність інгібуючої активності по відношенню до ГМГ-КоА редуктази – приблизно 30 %. Низька системна біодоступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлункового тракту та біотрансформацією під час первинного проходження через печінку. Прийом їжі зменшує швидкість та ступінь поглинання препарату приблизно на 25 % та 9 % відповідно, що підтверджується рівнем максимальної концентрації та AUC, зниження рівня ЛНЩ не залежить від часу застосування. Концентрація аторвастатину у плазмі крові після прийому препарату ввечері нижча, ніж після прийому вранці (перевищує максимальну концентрацію та рівень AUC приблизно на 30 %). Незважаючи на це, зниження рівня ЛНЩ не залежить від часу прийому препарату.

Розподіл

Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Зв'язування з білками плазми крові становить ≥ 98 %. Якщо значення співвідношення еритроцити/плазма крові становить приблизно 0,25, це вказує на низький рівень проникнення препарату в еритроцити.

Метаболізм

Аторвастатин значною мірою метаболізується, утворюючи при цьому орто- і парагідроксильовані похідні та різні продукти b-окиснення. *In vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти проявляють інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА редуктази, еквівалентну дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату щодо ГМГ-КоА редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* підтверджують важливість біотрансформації аторвастатину під впливом цитохрому P450 3A4. Одночасний прийом аторвастатину та еритроміцину, інгібітора цитохрому P450 3A4, призводить до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Дослідження *in vitro* також підтверджують той факт, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні аторвастатину та терфенадину, який в основному метаболізується системою цитохрому P450 3A4, концентрація останнього у плазмі крові майже не змінюється. Таким чином, малоімовірно, що застосування цитохрому може значно змінити фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. У тварин ортогідроксильований метаболіт зазнає подальшої глюкуронізації.

Виділення

Аторвастатин та його метаболіти головним чином виводяться з жовчю після печінкової та/або позапечінкової біотрансформації, однак не зазнають шлунково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину у людей становить приблизно 14 годин. Інгібуюча активність щодо ГМГ-КоА редуктази зберігається протягом

20-30 годин унаслідок присутності активних метаболітів. Після перорального прийому менше 2 % аторвастатину визначається у сечі.

Популяції пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Концентрація аторвастатину у плазмі крові у здорових пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років) вища, ніж у молодших (приблизно на 40 % від максимальної концентрації та на 30 % від рівня AUC). Під час дослідження ACCESS вивчали ефективність застосування препарату у здорових пацієнтів літнього віку для досягнення NCEP мети лікування. У дослідженні брали участь 1087 пацієнтів віком до 65 років, 815 пацієнтів віком від 65 років та 185 пацієнтів віком від 75 років. Ефективність та безпека у пацієнтів літнього віку не відрізнялась від таких у загальній популяції.

Діти

Відомості про фармакокінетику аторвастатину у дітей відсутні.

Стать

Концентрація аторвастатину у плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (максимальна концентрація вище приблизно на 20 %, а AUC нижче на 10 %). Проте ці розбіжності не мають клінічного значення, а гіполіпідемічний ефект препарату у чоловіків та жінок майже однаковий.

Ниркова недостатність

Спосіб застосування та дози не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі крові та на його гіполіпідемічну дію. Таким чином, немає необхідності коригувати дозу препарату.

Гемодіаліз

Дослідження аторвастатину не проводили у пацієнтів із захворюваннями нирок у термінальній стадії. Зважаючи на те, що препарат активно зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не може значно збільшувати кліренс аторвастатину.

Печінкова недостатність

У пацієнтів з алкогольним цирозом печінки концентрація аторвастатину у плазмі крові значно збільшена (максимальна концентрація – приблизно в 16 разів, значення AUC – в 11 разів).

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 ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Толевас® показаний для:

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

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

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

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Толевас® 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 підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи 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 випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.

У дітей

- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та аполіпопротеїну В у дітей 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 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.
- Лактація.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 (СYP 3А4) (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ і вірусу гепатиту С та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Потужні інгібітори СYP 3А4. Аторвастатин метаболізується цитохромом Р450 3А4.

Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СYP 3А4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3А4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3А4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими противірусними препаратами для лікування НСV (наприклад елбасвіру/гразопревіру) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори СYP3А4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3А4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину.

Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

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

Кларитроміцин. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося 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 аторвастатин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому для пацієнтів, які приймають типранавір ритонавір або глекапревір пібрентасвір, слід уникати одночасного застосування препарату Толевас®. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають лопінавір ритонавір або симепревір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір або фосампренавір ритонавір або елбасвір гразопревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг. При застосуванні пацієнтам, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

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

Циклоспорин. Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів. Інгібітори OATP1B1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. 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»).

Летепмовір є інгібітором ефлюкських транспортерів P-гр, BCRP, MRP2, OAT2 та печінкового транспортера OATP1B1/1B3, таким чином він підвищує рівень впливу

аторвастатину. Доза препарату Толевас® не повинна перевищувати 20 мг на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ступінь опосередкованих лікарських взаємодій CYP3A та OATP1B1/1B3 на супутні препарати може бути різним при одночасному застосуванні лєтермовіру з циклоспорином. Застосування препарату Толевас® не рекомендується пацієнтам, які приймають лєтермовір 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 плазмовею концентрація аторвастатину підвищується до 8,3 рази частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A інгібування, тому не рекомендується одночасне застосування препарату Толевас® пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять глекапревір та пібрентасвір.

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

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 1 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

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

Таблиця 1

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, (типранавір ритонавір), глекапревір пібрентасвір, лєтермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином	Уникати застосування аторвастатину
Лопінавір ритонавір, симепревір, похідні фібринової кислоти, еритроміцин, азольні протигрибкові засоби, ліпідомодифікуючі дози ніацину, колхіцин	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі
Кларитроміцин, ітраконазол, (саквінавір ритонавір*, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір, елбасвір гразопревір, лєтермовір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Нелфінавір	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

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

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

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій 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 препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол

Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (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 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, лєтермовір) 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 препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

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

Досліджень взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводили. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином (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 АUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає аторвастатин.

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

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

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

Інші лікарські засоби.

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естрогензамісної терапії не супроводжувалося клінічно значущими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводили.

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

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

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

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

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузними міалгіями, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому аторвастатину. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у таблиці 1. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом Толевас® та будь-яким з цих препаратів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Терапію аторвастатином слід тимчасово або повністю припинити у будь-якого пацієнта з гострим серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактора ризику

розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

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 Толевас®. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Порушення функції печінки

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, асоціюються з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального 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.

Під час клінічних досліджень препарату в одного пацієнта розвинулась жовтяниця. Підвищені показники функціональних проб печінки (ФПП) в інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними 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 негативних наслідків. 18 з 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування препаратом аторвастатин 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 випадку 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.

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

Ендокринна функція

Повідомляли 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 надниркових та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджували у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає, та й чи взагалі впливає на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол,

спіронолактон та циметидин.

Запобігання інсульту шляхом інтенсивного зниження рівнів холестерину (SPARCL)

Повідомляли, що при післяопераційному аналізі підтипів інсульту у пацієнтів без ішемічної хвороби серця (ІХС) з нещодавно перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) спостерігався більш високий рівень геморагічного інсульту при прийомі аторвастатину у дозі 80 мг порівняно з групою плацебо. Підвищений ризик був особливо відзначений у пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом під час включення у дослідження. Для пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом баланс ризику та переваг при прийомі аторвастатину у дозі 80 мг не визначений, тому перед початком лікування необхідно ретельно проаналізувати потенційний ризик геморагічного інсульту (див. розділ «Побічні реакції»).

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;
- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або при вживанні великих кількостей алкоголю.

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

Підвищення рівня препарату у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії (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 більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня креатинінази

Рівень креатинінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або у разі

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 більш ніж у 5 разів), то через 5-7 днів необхідно провести повторне визначення для підтвердження результату.

Під час лікування

Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

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

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

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином або початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози препарату та ретельного нагляду за станом пацієнта.

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

Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СYP3A4 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 гемфіброзилом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 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. 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 препарату Толевасу та фузидової кислоти слід розглядати тільки в індивідуальному порядку 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 Толевасу пацієнтам, які застосовують даптоміцин, якщо тільки користь від одночасного застосування не переважає ризик. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, слід контролювати рівень креатинінази 2-3 рази на тиждень, а пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення будь-яких ознак або симптомів, що можуть свідчити про міопатію.

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 (втомлюваність, зменшення маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

Наповнювачі

До складу препарату Толевас® 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 однією зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Толевас® 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.

Оцінка ризиків

Толевас® протипоказаний вагітним жінкам, оскільки не встановлена безпека його застосування вагітним і немає явної користі прийому ліпідознижувальних препаратів у період 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 препарату 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 препаратом.

Клінічні дані

Обмежені опубліковані дані обсерваційних досліджень, метааналізів та клінічних випадків щодо застосування аторвастатину кальцію не показали підвищеного ризику виникнення серйозних вроджених мальформацій чи 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, лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

Період годування груддю

Аторвастатин протипоказаний у період годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, або на лактацію.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія

Рекомендована початкова доза препарату аторвастатин 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 знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози препарату аторвастатин мають бути підібрані індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату аторвастатин слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

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

Рекомендована початкова доза препарату аторвастатин становить 10 мг/добу, звичайний діапазон доз становить від 10 до 20 мг перорально один раз на добу. Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія

Толевас® можна використовувати з 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»).

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

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

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

Слід уникати лікування препаратом для пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С глекапревір пібрентасвір, або летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для 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 слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Толевас®. У пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування препаратом 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 препарату Толевас® (див. розділ «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Безпека та ефективність аторвастатину для пацієнтів віком 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до дієти для зниження загального холестерину, рівня ЛПНЩ та рівня аполіпопротеїну В, коли після адекватної спроби дієтотерапії відзначаються:

- холестерин ЛПНЩ ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або
- холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) і у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні захворювання у родичів першого або другого ступеня або присутні два або більше інші фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування препарату аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

• Плацебо-контрольоване клінічне дослідження тривалістю 6 місяців з 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 у пацієнтів, які отримували плацебо. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат.

• Трирічне відкрите неконтрольоване дослідження з 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, як правило, 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 летальності у дорослому віці, не встановлено.

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

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Передозування.

Специфічного лікування передозування препаратом немає.

У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного посилення кліренсу аторвастатину 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 препарату, та вони можуть не відповідати показникам частоти, що спостерігаються у клінічній практиці.

Згідно з даними клінічних досліджень аторвастатину серед 16066 пацієнтів протягом 53 тижнів у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, найчастіше спостерігалися такі небажані реакції, 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 %).

Найчастішими побічними реакціями (≥ 2 % порівняно з плацебо) незалежно від причини, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином ($n = 8755$), були: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %), диспепсія (4,7 %), нудота (4 %), м'язово-скелетний біль (3,8 %), м'язові спазми (3,6 %), міалгія (3,5 %), безсоння (3 %), фаринголарингеальний біль (2,3 %).

До небажаних реакцій, про які повідомляли під час плацебо-контрольованих досліджень, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

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

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 ($> 1/1000$, $< 1/100$); рідкісні ($> 1/10000$, $< 1/1000$); надзвичайно рідкісні ($< 1/10000$); невідомо (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

Порушення функції нервової системи: часто: головний біль; нечасто: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідкісні: периферичні нейропатії; невідомо: міастенія гравіс.

Порушення функції шлунково-кишкового тракту: часто: запор; нечасто: панкреатит, блювання.

Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто: біль у суглобах, біль у спині; рідкісні: міопатія, міозит, рабдоміоліз.

Загальні порушення: нечасто: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, підвищена стомлюваність.

Порушення метаболізму та харчування: нечасто: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

Порушення функції печінки та жовчного міхура: надзвичайно рідкісні: печінкова недостатність.

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

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

Розлади системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

Розлади з боку судин: рідкісні: васкуліт.

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

Розлади органів зору: нечасто: затуманення зору; невідомо: очна міастенія.

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 ВМН більш ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було зворотнім у всіх пацієнтів.

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності креатинкінази сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала ВМН. 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Діти (10-17 років)

Діти віком від 10 до 17 років, які отримували аторвастатин, мали профіль безпеки та переносимості, подібний до профілю плацебо. Найбільш поширеними побічними реакціями, виявленими в обох групах, незалежно від оцінки причинності, були інфекції. Дані трирічних досліджень за Таннером, що базуються на оцінці загального розвитку дитини, свідчать про відсутність клінічно значущого впливу аторвастатину на зріст, масу тіла та статеве дозрівання. Профіль безпеки та переносимості аторвастатину у дітей був подібний до профілю безпеки у дорослих пацієнтів.

База даних профілю безпеки включає для 520 дітей, які отримували аторвастатин, серед яких 7 пацієнтів віком < 6 років, 121 пацієнт – віком від 6 до 9 років, а 392 пацієнти – віком від 10 до 17 років. Виходячи з наявних даних, частота, тип та ступінь побічних реакцій у дітей були аналогічні дорослим.

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

Протягом постреєстраційного застосування препарату аторвастатин були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляли на добровільній основі від популяції невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

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

недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит, інтерстиціальна хвороба легень.

Надходили рідко постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (втрата пам'яті, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Звіти загалом не відносилися до категорії серйозних небажаних реакцій та ці прояви були оборотними після припинення прийому статинів, з різним часом 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 повідомляли про нижчезазначені побічні реакції.

Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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

Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

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, підвищена втомлюваність.

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності аланін-амінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 мг: по 15 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у картонній упаковці.

20 мг або 40 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній упаковці.

80 мг: по 6 таблеток у блістері; по 5 або 15 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.