ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Аторис®

(Atoris®)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить 10 мг, 20 мг, 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію;

допоміжні речовини:

10 мг, 20 мг: повідон, натрію лаурилсульфат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: тальк, спирт полівініловий, макрогол 3000, титану діоксид (Е 171);

40 мг: повідон, натрію лаурилсульфат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кросповідон, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, трохи випуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ С10А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить активну речовину аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМК-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глютарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Тригліцериди та холестерин у печінці вбудовуються у молекули ліпопротеїнів дуже низької

щільності (ЛПДНЩ), надходять до плазми крові і транспортуються до периферичних тканин. Ліпопротеїн низької щільності (ЛПНЩ) утворюється з ЛПДНЩ і катаболізується, головним чином, шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори).

Аторвастатин знижує концентрації холестерину у плазмі крові та ліпопротеїну у сироватці крові шляхом інгібування ГМК-КоА-редуктази, а згодом – біосинтезу холестерину у печінці, а також збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ та число частинок ЛПНЩ. Аторвастатин спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а це група, яка не завжди реагувала на терапію гіполіпідемічними засобами.

Крім впливу на ліпіди плазми, аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. Він пригнічує синтез ізопреноїдів – речовин, які діють як фактори росту на проліферацію клітин гладких м’язів судин, зменшує в’язкість плазми й активність деяких факторів коагуляції та агрегації. Завдяки такій дії він покращує гемодинаміку і сприяє нормалізації процесів коагуляції крові. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази впливають на метаболізм макрофагів і, таким чином, пригнічують їх активацію, що зменшує ризик розриву атеросклеротичних бляшок.

Було доведено, що аторвастатин знижує концентрації загального холестерину (30–46 %), ХС ЛПНЩ (41–61 %), аполіпопротеїну В (34–50 %) та тригліцеридів (14–33 %), спричинюючи варіабельне підвищення рівня ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А в ході дослідження, в якому вивчалася дозозалежність його ефекту. Ці результати узгоджуються з даними щодо хворих з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

Було доведено, що зниження рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну В зменшує ризик серцево-судинних ускладнень та смертність від серцево-судинних захворювань.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому і досягає максимальної концентрації у плазмі через 1–2 години. Рівень поглинання та концентрація аторвастатину в плазмі крові залежить від дози аторвастатину. Біодоступність аторвастатину у формі таблеток в порівнянні з розчином становить 95 та 99 % відповідно. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 12–14 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Низька системна біодоступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлункового тракту та біотрансформацією під час первинного проходження через печінку.

Розподіл

Середній об’єм розподілу аторвастатину дорівнює приблизно 381 л. Зв’язування з білками плазми крові становить $\geq$ 98 %. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що

становить приблизно 0,25, вказує на погане 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 відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів.

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 відносно ГМГ-КоА-редуктази зберігається протягом 20–30 годин через присутність активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат білка резистентності до лікарських засобів 1 (MDR1) та білка резистентності до раку молочної залози (BCRP), який може обмежувати кишкове всмоктування та жовчний кліренс аторвастатину.

Популяції пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у здорових добровольців літнього віку (віком $\geq$ 65 років) вища, ніж у молодших, тоді як гіполіпідемічні ефекти були порівнянними з такими, що спостерігалися у молодих пацієнтів.

Діти

Уявний кліренс при пероральному прийомі аторвастатину в дітей виявився подібним до кліренсу в дорослої людини при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріатою в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину із даними, які включали дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (у віці від 6 до 17 років.

Стать

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) вища приблизно на 20 %, а площа під кривою (AUC) нижча на 10 %). Проте ці розбіжності не мають клінічного значення, а гіполіпідемічний ефект препарату у чоловіків та жінок майже однаковий.

Ниркова недостатність

Захворювання нирок не впливає на концентрацію в плазмі крові чи гіполіпідемічні ефекти аторвастатину та його активних метаболітів.

Гемодіаліз. Незважаючи на те, що за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс препарату, оскільки аторвастатин 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 захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда–П'ю.

У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда–П'ю значення показників C_{max} та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням

Дорослим пацієнтам без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця (ІХС), але з декількома факторами ризику ІХС, такими як літній вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ІХС у сімейному анамнезі, препарат показаний для:

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

Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ІХС, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат показаний для:

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

Пацієнтам з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця препарат показаний для:

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

- зменшення ризику необхідності проведення процедур реваскуляризації міокарда;

- зменшення ризику необхідності госпіталізації у зв’язку із застійною серцевою недостатністю;

- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія

- *Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія (тип IIa та IIb за класифікацією Фредріксона).* Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

- *Гіпертригліцеридемія (тип IV за класифікацією Фредріксона).* Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці.

- *Первинна дисбеталіпопротеїнемія (тип III за класифікацією Фредріксона).* Для лікування пацієнтів у разі, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.

- *Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.* Для зменшення загального холестерину та ХС ЛПНЩ як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

- *Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10–17 років).* Як доповнення до дієти для зменшення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається ≥ 190 мг/дл (³ 4,91 ммоль/л) або

б) холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (³ 4,14 ммоль/л) та:

· у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або

· два або більше інших фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта лікарського засобу .

· Захворювання печінки в гострій фазі або стійке підвищення (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 рази або більше.

· Препарат протипоказаний вагітним, жінкам які годують груддю, та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції (див. розділ

«Застосування у період вагітності або годування груддю»).

· Лікування противірусними препаратами глекапревір/пібрентасвір проти гепатиту С.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аторвастатин є субстратом CYP3A4 та транспортерів (наприклад, OATP1B1/1B3, P-gp або BCRP). Рівні аторвастатину у плазмі можуть значно підвищуватися при одночасному застосуванні інгібіторів CYP3A4 та транспортерів. У таблиці 1 наведено перелік препаратів, які можуть збільшити експозицію лікарського засобу Аторис® і ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні, і рекомендації щодо лікування та запобігання таким ризикам (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 1

Взаємодія лікарського засобу Аторис® з іншими лікарськими засобами, яка збільшує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу Аторис®.

Циклоспорин або гемфіброзил	
Клінічний вплив	Рівні аторвастатину у плазмі значно підвищувалися при одночасному застосуванні лікарського засобу Аторис® і циклоспорину, інгібітору CYP3A4 та OATP1B1 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Монотерапія гемфіброзилом може спричиняти міопатію. Існує підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні циклоспорину або гемфіброзилу з лікарським засобом Аторис®.
Заходи	Не рекомендується одночасне застосування циклоспорину або гемфіброзилу з лікарським засобом Аторис®.
Противірусні засоби	
Клінічний вплив	Рівні аторвастатину у плазмі значно підвищувалися при одночасному застосуванні лікарського засобу Аторис® з багатьма противірусними засобами, які є інгібіторами CYP3A4 та/або транспортерами (наприклад, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2, OAT2) (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні комбінації ледипасвір софосбувір з лікарським засобом Аторис®.
Заходи	· Не рекомендується одночасне застосування комбінації типранавір ритонавір або глекапревір пібрентасвір з лікарським засобом Аторис®. · У пацієнтів, які отримують лопінавір ритонавір або симепревір, слід оцінити користь/ризик одночасного застосування з аторвастатином. · У пацієнтів, які отримують саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір, елбасвір гразопревір або летермовір, доза Аторис® не повинна перевищувати 20 мг. · У пацієнтів, які отримують нелфінавір, доза лікарського засобу Аторис® не повинна перевищувати 40 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). · Потрібно оцінити користь/ризик одночасного застосування комбінації ледипасвір софосбувір з лікарським засобом Аторис®. · Потрібно контролювати ознаки та симптоми міопатії у всіх пацієнтів, особливо на початку лікування та під час збільшення дози будь-якого препарату.
Приклади	Типранавір ритонавір, глекапревір пібрентасвір, лопінавір ритонавір, симепревір, саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір, елбасвір гразопревір, летермовір, нелфінавір та ледипасвір софосбувір.
Окремі азольні протигрибкові засоби або макролідні антибіотики	

Клінічний вплив	Рівні аторвастатину у плазмі значно підвищувалися при одночасному застосуванні лікарського засобу Аторис® з окремими азольними протигрибковими засобами або макролідними антибіотиками через інгібування CYP3A4 та/або транспортерів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Заходи	У пацієнтів, які отримують кларитроміцин або ітраконазол, доза лікарського засобу Аторис® не повинна перевищувати 20 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід оцінити користь/ризик одночасного застосування окремих азольних протигрибкових засобів або макролідних антибіотиків з лікарським засобом Аторис®. Слід контролювати ознаки та симптоми міопатії у всіх пацієнтів, особливо на початку терапії та під час збільшення дози будь-якого препарату.
Приклади	Еритроміцин, кларитроміцин, ітраконазол, кетоконазол, позаконазол та вориконазол.
Ніацин	
Клінічний вплив	Спостерігалися випадки міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні ліпідомодифікувальних доз ніацину (> 1 г/добу ніацину) з лікарським засобом Аторис®.
Заходи	Слід зважити, чи користь від одночасного застосування ліпідомодифікувальних доз ніацину з лікарським засобом Аторис® перевищує підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Якщо прийнято рішення про одночасне застосування, потрібно спостерігати за появою ознак та симптомів міопатії у пацієнтів, особливо на початку терапії і під час збільшення дози будь-якого з препаратів.
Фібрати (окрім гемфіброзилу)	
Клінічний вплив	Застосування фібратів як монотерапії може викликати міопатію. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні фібратів з лікарським засобом Аторис®.
Заходи	Слід зважити, чи користь від одночасного застосування фібратів з лікарським засобом Аторис® перевищує підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Якщо прийнято рішення про одночасне застосування, потрібно спостерігати за появою ознак та симптомів міопатії у пацієнтів, особливо на початку терапії і під час збільшення дози будь-якого з препаратів.
Колхіцин	
Клінічний вплив	Спостерігалися випадки міопатії та рабдоміолізу під час одночасного застосування колхіцину з лікарським засобом Аторис®.
Заходи	Слід зважити користь/ризик одночасного застосування колхіцину з лікарським засобом Аторис®. Якщо прийнято рішення про одночасне застосування, потрібно спостерігати за появою ознак та симптомів міопатії у пацієнтів, особливо на початку терапії і під час збільшення дози будь-якого з препаратів.
Грейпфрутовий сік	
Клінічний вплив	Споживання грейпфрутового соку, особливо у великих кількостях (понад 1,2 літра на день), може призвести до збільшення рівнів аторвастатину в плазмі і підвищити ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.
Заходи	Слід уникати споживання великої кількості грейпфрутового соку (понад 1,2 літра на день), під час застосування лікарського засобу Аторис®.

Таблиця 2

Взаємодія з лікарськими засобами, які можуть знижувати експозицію лікарського засобу Аторис®

Рифампіцин

Клінічний вплив	Одночасне застосування лікарського засобу Аторис® з рифампіцином, індуктором цитохрому Р450 3А4 та інгібітором ОАТР1В1, може призводити до нестійкого зниження концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіцину відстрочене застосування лікарського засобу Аторис® після введення рифампіцину було пов’язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі.
Заходи	Рекомендується одночасне застосування лікарського засобу Аторис® і рифампіцину.

Таблиця 3

Вплив лікарського засобу Аторис® на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви

Клінічний вплив	Одночасне застосування лікарського засобу Аторис® і пероральних контрацептивів збільшувало концентрацію норетистерону та етинілестрадіолу у плазмі крові (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Заходи	Слід враховувати цей факт, обираючи пероральний контрацептив для пацієнтів, які приймають Аторис®.

Дигоксин

Клінічний вплив	При одночасному застосуванні багаторазових доз лікарського засобу Аторис® і дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі підвищуються (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Заходи	Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

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.

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 здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Циклоспорин та летермовір є інгібіторами транспортерів, які беруть участь у розподілі аторвастатину, в тому числі ОАТР1В1/1В3,

P-gp, та BCRP, що призводить до системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на експозицію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

Не рекомендується застосовувати аторвастатин пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином (див. розділ «Особливості застосування»).

Гемфіброзил/ похідні фібринової кислоти

Застосування фібратів як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Ризик таких подій може бути підвищений при одночасному прийомі похідних фібринової кислоти та аторвастатину. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід застосовувати найнижчу дозу аторвастатину для досягнення терапевтичної дози та контролювати належним чином стан пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування).

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.

Колестипол

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

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у разі застосування з іншими статинами, у постмаркетинговий період при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може бути потрібне тимчасове припинення лікування аторвастатином.

Колхіцин

При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, в 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-редуктази (наприклад, аторвастатину) з даптоміцином. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив аторвастатину на лікарські засоби, які приймають одночасно

Дигоксин

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

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами призводило до підвищення концентрації норетистерону та етинілестрадіолу в плазмі крові. Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає аторвастатин.

Варфарин

В клінічному дослідженні у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином, одночасне застосування 80 мг аторвастатину щоденно з варфарином призводило до невеликого зменшення (близько 1,7 секунди) протромбінового часу протягом перших 4 днів терапії, однак цей показник повертався до норми протягом наступних 15 днів лікування аторвастатином. Хоча повідомлялося лише про дуже рідкісні випадки клінічно значущих антикоагулянтних взаємодій, перш ніж почати терапію аторвастатином, пацієнтам, які приймають антикоагулянти кумарину та досить часто на початку терапії необхідно визначити протромбіновий час для підтвердження відсутності суттєвої зміни показника. Як тільки стабільний протромбіновий час було зафіксовано, показник можна контролювати з інтервалами, які зазвичай рекомендуються для пацієнтів, що приймають антикоагулянти кумарину. У разі припинення терапії або зміни дози аторвастатину дану процедуру слід повторювати. У пацієнтів, які не приймали антикоагулянти, терапія аторвастатином не була пов’язана з кровотечою або зі змінами протромбінового часу.

Особливості застосування.

Міопатія та рабдоміоліз

Лікарський засіб може спричинити міопатію (біль у м’язах, болісність або слабкість у поєднанні з підвищенням креатинкінази (КК) більше ніж у 10 разів від верхньої межі норми) та рабдоміоліз (з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії або без неї). Повідомлялося про рідкісні летальні випадки в результаті рабдоміолізу при застосуванні статинів, включаючи Аторис®.

Фактори ризику розвитку міопатії

Фактори ризику розвитку міопатії включають вік від 65 років, неконтрольований гіпотиреоз, порушення функції нирок, одночасне застосування з деякими іншими препаратами та застосування підвищених доз лікарського засобу Аторис® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заходи для уникнення або зменшення ризику розвитку міопатії та рабдоміолізу

Експозиція лікарського засобу Аторис® може збільшуватися за рахунок взаємодії з

іншими препаратами через інгібування ферменту 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4) і/або транспортерів (наприклад, білок резистентності раку молочної залози [BCRP], органічний аніон-транспортувальний поліпептид [OATP1B1/OATP1B3], глікопротеїн P [P-gp]), що підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Не рекомендується одночасне застосування з лікарським засобом Аторис® циклоспорину, гемфіброзилу, комбінацій типранавір ритонавір чи глекапревір пібрентасвір. Модифікація дозування лікарським засобом Аторис® рекомендуються пацієнтам, які приймають певні противірусні засоби, азольні протигрибкові засоби або макролідні антибіотики (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Повідомлялося про випадки міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні аторвастатину з ліпідомодифікувальними дозами (> 1 г/день) ніацину, фібратів, колхіцину та комбінації ледипасвір софосбувір. Слід оцінити, чи користь від застосування цих препаратів переважає підвищений ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується одночасний прийом грейпфрутового соку у великих кількостях (понад 1,2 літра на день) пацієнтам, які приймають Аторис® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід припинити прийом лікарського засобу Аторис®, якщо спостерігається помітно підвищений рівень КК або діагностовано міопатію чи є підозра на її виникнення. М’язові симптоми та підвищення рівня КК зникають після відміни аторвастатину. Слід тимчасово відмінити Аторис® пацієнтам з гострим або серйозним станом із високим ризиком розвитку ниркової недостатності, спричиненої рабдоміолізом (наприклад, сепсис; шок; тяжка гіповолемія; серйозна хірургічна операція; травма; тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольована епілепсія).

Потрібно повідомити пацієнтів про ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу на початку лікування або при збільшенні дози препарату Аторис®. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомляти про будь-який незрозумілий біль у м’язах, болісність або слабкість, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури.

Імунологічна опосередкована некротизуюча міопатія

Повідомляли про рідкісні випадки імунологічної опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) під час або після лікування деякими статинами. Клінічно ІОНМ характеризується стійкою слабкістю проксимальних м’язів та підвищеною креатинкіназою в сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; позитивний результат на антитіла до ГМГ-КоА-редуктази; м’язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію та покращення при застосуванні імунодепресантів. Може виникнути необхідність проведення додаткових нейром’язових та серологічних досліджень. Може бути потрібна терапія імунодепресантами. Слід ретельно зважити ризик розвитку ІОНМ перед початком застосування іншого статину. Якщо розпочато терапію іншим статином, необхідний моніторинг ознак та симптомів ІОНМ.

Порушення функції печінки

Перед тим як розпочинати терапію препаратом, рекомендується отримати результати аналізів щодо визначення показників ферментів печінки та проводити аналізи періодично після цього. Пацієнтам, у яких виникають симптоми, що свідчать про ураження печінки, потрібно проводити аналіз функції печінки. Пацієнтам, у яких підвищується рівень трансаміназ, слід контролювати функції печінки доти, доки аномалії не будуть усунені. Якщо відбувається стійке підвищення рівнів сироваткових трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше рази від верхньої межі нормального діапазону (ULN), рекомендується припинити лікування препаратом (див. розділ «Побічні реакції»).

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки.

Запобігання інсульту шляхом різкого зниження рівнів холестерину (SPARCL)

Повідомлялося, 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 в порівнянні з групою плацебо. Підвищений ризик був особливо відзначений у пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом під час включення у дослідження. Для пацієнтів з 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.

Скелетні м’язи

Аторвастатин, як і інші інгібітори ГМК-КоА-редуктази, в окремих випадках може впливати на скелетну мускулатуру і спричинити міалгію, міозит та міопатію, які можуть прогресувати до рабдоміолізу – потенційно небезпечного для життя стану, що характеризується помітно підвищеним вмістом креатинкінази (КК) (> 10 разів вище за норму), міоглобінемією та міоглобінурією, які можуть призвести до ниркової недостатності.

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 сімейному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м’язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або зловживанні алкоголем.

При лікуванні пацієнтів літнього віку (більше 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку

рабдоміолізу.

Підвищенні рівня препарату у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та застосування особливим групам пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами (див. розділ «Фармакокінетика».)

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 починати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази

Рівень КК не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити оброблення результатів. Якщо на вихідному рівні спостерігається значне підвищення КК (перевищення ВМН більш ніж у 5 разів), то через 5–7 днів необхідно провести повторне визначення для підтвердження результату.

Під час лікування

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

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

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

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

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

Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами

Ризик розвитку рабдоміолізу збільшується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, які можуть збільшити концентрацію у плазмі крові аторвастатину, наприклад такі потужні інгібітори CYP3A4 або транспортні білки (наприклад, циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стрипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, позаконазол,

летеновір та інгібітори ВІЛ-протеази, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір, типранавір/ритонавір тощо). Ризик виникнення міопатії також може бути підвищений при одночасному застосуванні гемфіброзилу та інших похідних фібринової кислоти, противірусних препаратів для лікування гепатиту С (ВГС) (наприклад, боцепревір, телапревір, елбасвір/гразопревір, ледіпасвір/софосбувір), еритроміцину, ніацину або езетимібу. За можливості замість цих лікарських засобів слід розглядати альтернативні (не взаємодіючі) методи лікування.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики їх одночасного застосування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину та проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аторвастатин не слід застосовувати разом із системними препаратами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, для яких лікування фузидовою кислотою вважається важливим, терапію статинами потрібно припинити протягом всього періоду лікування фузидовою кислотою. Повідомляли про рабдоміоліз (включаючи деякі летальні випадки) у пацієнтів, які одночасно отримували фузидову кислоту та статини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря при виникненні ознак м’язової слабкості, болю або чутливості.

Терапію статинами можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли необхідна тривала терапія фузидовою кислотою, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, можливість одночасного застосування аторвастатину та фузидової кислоти слід розглядати у кожному конкретному випадку та проводити під постійним медичним наглядом.

Ризик розвитку 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 припинення застосування лікарського засобу Аторіс® 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, а пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення будь-яких ознак або симптомів, що можуть свідчити про міопатію.

Інтерстиціальне захворювання легень

У разі застосування деяких статинів повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалому лікуванні (див. розділ «Побічні реакції»). Особливості прояву можуть включати диспное, сухий кашель та погіршення загального стану здоров’я (втома, втрата маси тіла та підвищення температури). Якщо є підозра, що у пацієнта розвивається інтерстиціальне захворювання легень, лікування статином необхідно припинити.

Педіатрична популяція

У трирічному дослідженні, заснованому на оцінці загального розвитку за шкалою Таннера та вимірюванням зросту та маси тіла, не спостерігалося клінічно значущого впливу на загальний та статевий розвиток (див. «Побічні реакції»).

Цукровий діабет

Деякі дані свідчать про те, що статини як клас підвищують рівень HbA1c та глюкози у сироватці крові і у деяких пацієнтів з високим ризиком виникнення діабету можуть спричиняти такий рівень гіперглікемії, при якому доречним є відповідне лікування діабету. Однак цей ризик переважується зниженням судинного ризику внаслідок застосування статинів і тому не є підставою для припинення лікування статинами. Згідно з державними стандартами, потрібно проводити клінічний та біохімічний моніторинг пацієнтів групи ризику (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 моль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, гіпертензія).

Міастенія гравіс

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

Допоміжні речовини

До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не слід його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід застосовувати належні засоби контрацепції (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування аторвастатином пацієнтка вирішить завагітніти, вона повинна припинити прийом препарату не пізніше ніж за місяць до настання запланованої вагітності.

Вагітність

Аторис® протипоказаний під час вагітності, оскільки не встановлена безпека прийому і немає контрольованих досліджень застосування аторвастатину вагітним жінкам. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Дослідження на тваринах показали токсичний вплив на репродуктивну функцію.

Лікування аторвастатином може зменшити внутрішньоутробний рівень мевалонату, необхідний для біосинтезу холестерину. Атеросклероз – це хронічний процес, а отже, перерва в прийомі гіполіпідемічних препаратів під час вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Тому аторвастатин не повинні застосовувати вагітні та жінки, які планують або підозрюють

вагітність. Лікування препаратом Аторис® слід припинити під час вагітності або доки не буде встановлено, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає аторвастатин та його метаболіти у грудне молоко людини, однак відомо, що невелика кількість аторвастатину або його метаболітів потрапляє у молоко щурів. Оскільки існує потенційний ризик виникнення серйозних побічних ефектів, жінки, що приймають препарат Аторис®, повинні припинити годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Аторвастатин протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

При дослідженні на тваринах аторвастатин не впливав на фертильність самців чи самиць.

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

Немає повідомлень про вплив аторвастатину на здатність керувати автомобілем і використовувати технічні пристрої. Але під час застосування препарату деякі пацієнти можуть відчувати запаморочення та судоми м’язів. Тому під час лікування слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

До початку лікування препаратом Аторис® слід визначити рівень гіперхолестеринемії та контролювати дотримання відповідної дієти, фізичні навантаження, зменшення маси тіла у пацієнтів із ожирінням та лікування інших основних медичних проблем пацієнтів. При прийомі препарату Аторис® пацієнт повинен дотримуватися стандартної дієти, яка знижує рівень холестерину.

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 (більш ніж на 45 %), терапію можна розпочинати із дозування 40 мг 1 раз на добу.

Діапазон дозування лікарського засобу становить від 10 мг до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від рівня ХС ЛПНЩ, мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід контролювати рівні ліпідів протягом 2–4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком від 10 до

17 років)

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг/добу, звичайний діапазон доз становить від 10 мг до 20 мг перорально 1 раз на добу. Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Терапевтична відповідь проявляється протягом 2–4 тижнів та підтримується під час довготривалої терапії. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Порушення функції нирок

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

Печінкова недостатність

Аторис® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Аторис® протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки в гострій фазі (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування в комбінації з іншими лікарськими засобами

Слід уникати лікування препаратом пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, що приймають лопінавір ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, що приймають кларитроміцин, ітраконазол, або для пацієнтів з ВІЛ, що приймають комбінації саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір або фосампренавір ритонавір, терапевтичну дозу препарату слід обмежити дозою 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої ефективної дози препарату. Для пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується

проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої ефективної дози препарату (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів віком понад 70 років при застосуванні рекомендованих доз аторвастатину ефективність та безпеку терапії слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

У пацієнтів, які одночасно з аторвастатином приймають противірусні засоби від гепатиту С елбасвір/гразопревір або летермовір для профілактики цитомегаловірусної інфекції, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується застосовувати аторвастатин пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Для пацієнтів віком від 10 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Дозу можна збільшити до 80 мг на добу відповідно до реакції та переносимості. Дози слід розраховувати індивідуально відповідно до мети терапії. Коригування слід проводити з інтервалом у 4 тижні або більше. Титрування дози до 80 мг на добу підтверджується даними досліджень у дорослих та обмеженими клінічними даними досліджень у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Дані щодо безпеки та ефективності у дітей віком від 6 до 10 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією отримані з відкритих досліджень. Аторвастатин не застосовувати для лікування пацієнтів віком до 10 років (див. «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»). Для пацієнтів цієї групи більш доцільною може бути інша фармацевтична форма/дозування.

Повідомляли про дослідження клінічної ефективності застосування аторвастатину в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія»).

Передозування.

Специфічного лікування передозування препаратом немає. У разі передозування пацієнта слід

лікувати симптоматично та у разі необхідності застосовувати підтримувальні заходи. Необхідно провести аналізи функції печінки та контролювати рівень КК у сироватці крові. Через високий ступінь зв’язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного підвищення кліренсу препарату за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

У зв’язку з тим, що клінічні дослідження проводять 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 інформацією клінічних досліджень, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, найчастіше спостерігалися такі небажані реакції, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою, вищою (≥ 2 %) ніж у групі плацебо: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

Найбільш частими побічними реакціями (≥ 2 % порівняно з плацебо) незалежно від причини, у пацієнтів, які отримували плацебо у дослідженнях (n = 8755), були: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %).

Таблиця 4

Клінічні небажані реакції, що виникали у 2 % пацієнтів та більше, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатину, та з частотою, вищою, ніж у групі 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	

До інших 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, холестаз;

з боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набряк суглобів, тендинопатія (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 судин: васкуліт;

з боку сечостатевої системи: лейкоцитоурія;

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).

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

З боку органів зору: частота невідома: очна міастенія.

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 та червоно-коричневе забарвлення сечі.

Загальні порушення: нечасто: астенія, біль у грудях, периферичні набряки,

стомлюваність.

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

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

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

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

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи: рідкісні: тромбоцитопенія.

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

Розлади з боку органів зору: нечасто: затуманення зору.

Зміни результатів лабораторних аналізів: часто: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; нечасто: позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

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

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності креатинкінази сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази у ході клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт, підвищення активності трансаміназ сироватки крові (мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів), зростання активності креатин-кінази сироватки крові, цукровий діабет.

Досвід післяреєстраційного застосування

Протягом післяреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції надходили повідомлення на добровільній основі від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або

встановити причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням препарату.

До небажаних реакцій, пов’язаних із лікуванням аторвастатином та зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв’язку, належать: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі 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 та панкреатит.

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

Надходили рідкісні післяреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, часткова втрата пам’яті, забудькуватість, амнезія, порушення пам’яті, сплутаність свідомості), пов’язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Загалом реакції не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та 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 повідомлялося 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.

З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині, вовчаковий синдром, розрив м’язів.

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

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

Педіатрична популяція

Педіатричні пацієнти віком від 10 до 17 років, які отримували аторвастатин, мали профіль досвіду побічних реакцій, загалом подібний до профілю пацієнтів, які отримували плацебо. У трирічному дослідженні, заснованому на оцінці загального розвитку за шкалою Таннера та вимірюванням зросту та маси тіла, не спостерігалося клінічно значущого впливу на загальний та статевий розвиток. Профіль безпеки та переносимості у педіатричних пацієнтів був подібним до відомого профілю безпеки аторвастатину у дорослих пацієнтів.

База даних клінічної безпеки включає дані про безпеку 520 педіатричних пацієнтів, які отримували аторвастатин, серед яких 7 пацієнтів віком до 6 років, 121 пацієнт був у віковому діапазоні 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 подібні до дорослих.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 мг, 20 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

40 мг: по 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3, або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.