ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕТСЕТ®

(ATSAT®)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію еквівалентно аторвастатину 10 мг, 20 мг, 40 мг або 80 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію карбонат, повідон К30, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry 03F84827 рожевий*;

*Opadry 03F84827 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті оболонкою 10 мг, 20 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору з написом «10» або «20» з одного боку;

таблетки, вкриті оболонкою 40 мг, 80 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові.

Інгібітори ГМГ–КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Етсет® містить активну речовину аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним

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

В експериментальних моделях у тварин аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому та максимальна його концентрація у плазмі крові досягається протягом 1–2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність препарату пов’язують з передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, з огляду на показники C_{max} та AUC (площа під кривою «концентрація-час»), зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним при прийомі аторвастатину як з їжею, так і окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % за показниками C_{max} та AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

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

Метаболізм.

Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню аторвастатином. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов’язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4 (CYP 3A4), що узгоджується з підвищеними концентраціями аторвастатину у плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Екскреція.

Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму, однак цей препарат, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через вплив активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Особливі популяції пацієнтів

Пацієнти літнього віку.

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

Діти.

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 10 до 17 років, n = 29), у відкритому 8-тижневому дослідженні.

Стать.

Концентрація аторвастатину у плазмі крові жінок відрізняється від такої у чоловіків (приблизно на 20 % вище за показником C_{max} та на 10 % нижче за показником AUC). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

Порушення функції нирок.

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

Гемодіаліз.

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

Печінкова недостатність.

Концентрації аторвастатину у плазмі крові помітно підвищені у пацієнтів з 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»).

Дослідження взаємодії лікарських засобів.

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, OATP1B1 та OATP1B3 транспортерів. Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат ефлюксного транспортера білка резистентності раку молочної залози (BCRP), який може обмежувати кишкову абсорбцію і жовчний кліренс аторвастатину.

Таблиця 1

Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	*Співвідношення AUC*[&]	*Співвідношення* C_{max}[&]
[#]Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,69	10,66
[#]Типранавір 500 мг двічі на добу/ ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг разова доза	9,36	8,58
[#]Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/ пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів	8,28	22,00
[#]Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг разова доза	7,88	10,60
[#, ‡]Саквінавір 400 мг двічі на добу/ ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,93	4,31
[#]Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/ гразопревір 200 мг 1 раз на добу, 13 днів	10 мг разова доза	1,94	4,34
[#]Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг разова доза	2,12	1,70
[#]Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,54	5,38
[#]Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,45	2,25
[#]Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг разова доза	3,32	1,20
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг разова доза	3,29	2,17
[#]Фосампренавір 700 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,53	2,84
[#]Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,30	4,04
[#]Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	1,74	2,22

#Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	1,37	1,16
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	1,51	1,00
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	1,33	1,38
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	1,00	0,89
Колестипол 10 г 2 рази на добу, 24 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 8 тижнів	Не застосовується	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 рази на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	0,66	0,67
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	0,59	1,01
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному застосуванні)†	40 мг 1 раз на добу	1,12	2,90
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами)†	40 мг 1 раз на добу	0,20	0,60
#Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,35	1,00
#Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,03	1,02
#Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	2,32	2,66

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

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

* Повідомлялося про більші підвищення AUC (співвідношення AUC до 2,5) та/або C_{max} (співвідношення C_{max} до 1,71) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).

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

† Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочений прийом аторвастатину після застосування рифампіну пов’язаний зі значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

‡ Доза комбінації препаратів саквінавір ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні у клінічних умовах, імовірно, буде вищим, ніж те, що спостерігалося у цьому дослідженні. Тому застосовувати препарат слід з обережністю та у найнижчій необхідній дозі.

Таблиця 2

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	*Співвідношення AUC*	*Співвідношення* C_{max}
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірин 600 мг одноразово	1,03	0,89
80 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів	#Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	1,15	1,20
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці – норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	 1,28 1,19	 1,23 1,30
10 мг раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	1,08	0,96
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,73	0,82
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,99	0,94

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

Застосування аторвастатину клінічно значуще не впливало на протромбіновий час у пацієнтів, які отримували довготривале лікування варфарином.

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, Етсет® показаний для:

-зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;

-зменшення ризику виникнення інсульту;

-зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації та стенокардії.

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

-зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;

-зменшення ризику виникнення інсульту.

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Етсет® 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 з 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 з 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 і аполіпопротеїну В у дітей віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

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

б) холестерин ЛПНЩ ³ 160 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.

- Захворювання печінки у гострій фазі, 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.

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 3 наведено перелік препаратів, які можуть збільшити експозицію аторвастатину і ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні, та рекомендації щодо їх лікування та запобігання таким ризикам (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Таблиця 3

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, яка може збільшити ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу під час застосування аторвастатину

Циклоспорин або гемфіброзил	
Клінічний вплив	Рівні аторвастатину в плазмі значно підвищувалися при його одночасному застосуванні з циклоспорином, інгібітором 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 аторвастатином.
Заходи	Не рекомендується одночасне застосування циклоспорину або гемфіброзилу з аторвастатином.
Противірусні засоби	
Клінічний вплив	Рівні аторвастатину в плазмі значно підвищувалися при його одночасному застосуванні з багатьма противірусними засобами, які є інгібіторами CYP3A4 та/або транспортерами (наприклад, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2, та/або OAT2) (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні комбінації леділасвір софосбувір з аторвастатином.

Заходи	· Не рекомендується одночасне застосування комбінації типранавір ритонавір або глекапревір пібрентасвір з аторвастатином. · 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 аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг. · У пацієнтів, які отримують нелфінавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). · Слід оцінити користь/ризик одночасного застосування комбінації ледіпасвір софосбувір з аторвастатином. · Слід 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 ледіпасвір софосбувір.
Окремі азольні протигрибкові засоби або макролідні антибіотики	
Клінічний вплив	Рівні аторвастатину в плазмі значно підвищувалися при його одночасному застосуванні з окремими азольними протигрибковими засобами або макролідними антибіотиками через інгібування CYP3A4 та/або транспортери (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Заходи	У пацієнтів, які отримують кларитроміцин або ітраконазол, доза аторвастатину 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 аторвастатином. 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 ліпідомодифікуючих доз ніацину (>1 г/добу ніацину) з аторвастатином.
Заходи	Слід зважити, чи користь від одночасного застосування ліпідомодифікуючих доз ніацину з аторвастатином перевищує підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Якщо прийнято рішення про одночасне застосування, слід спостерігати за наявністю ознак та симптомів міопатії у пацієнтів, особливо на початку терапії та 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 аторвастатином.
Заходи	Слід зважити, чи користь від одночасного застосування фібратів з аторвастатином перевищує підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Якщо прийнято рішення про одночасне застосування, слід спостерігати за наявністю ознак та симптомів міопатії у пацієнтів, особливо на початку терапії та під час збільшення дози будь-якого з препаратів.
Колхіцин	
Клінічний вплив	Спостерігалися випадки міопатії та рабдоміолізу під час одночасного застосування колхіцину з аторвастатином.
Заходи	Слід зважити користь/ризик одночасного застосування колхіцину з аторвастатином. Якщо прийнято рішення про одночасне застосування, слід спостерігати за наявністю ознак та симптомів міопатії у пацієнтів, особливо на початку терапії та під час збільшення дози будь-якого з препаратів.
Даптоміцин	

Клінічний вплив	**Повідомлялося про випадки міопатії та/або рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, аторвастатину) з даптоміцином.**
Заходи	**Якщо одночасного застосування не можна уникнути, рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).**
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 та підвищити ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.
Заходи	Слід уникати споживання великої кількості грейпфрутового соку (понад 1,2 літра на день), під час застосування аторвастатину.

Таблиця 4

Взаємодія з лікарськими засобами, які можуть знижувати експозицію аторвастатину.

Рифампіцин	
Клінічний вплив	Одночасне застосування препарату аторвастатину 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 аторвастатину після введення рифампіцину було пов’язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі.
Заходи	Рекомендується одночасне застосування аторвастатину і рифампіцину.

Таблиця 5

Вплив аторвастатину на інші лікарські засоби.

Пероральні контрацептиви	
Клінічний вплив	Одночасне застосування аторвастатину та 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 аторвастатин.
Дигоксин	
Клінічний вплив	При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину та 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.

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 транспорту.

Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин, летермовір) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих 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.

При одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами може підвищуватися ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу. Механізм цієї взаємодії (чи є вона фармакодинамічною або фармакокінетичною, чи обох видів одночасно) на сьогодні невідомий. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували комбінацію цих препаратів.

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

Інші лікарські засоби.

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

Особливості застосування.

Міопатія та рабдоміоліз

Аторвастатин може спричинити міопатію (біль у м'язах, болісність або слабкість у поєднанні з підвищенням креатинкінази (КК) більше ніж у 10 разів за верхню межу норми) та рабдоміоліз (з гострою нирковою недостатністю або без неї внаслідок міоглобінурії). Повідомлялося про рідкісні летальні випадки в результаті рабдоміолізу при застосуванні статинів, включаючи аторвастатин.

Фактори ризику розвитку міопатії

Фактори ризику розвитку міопатії включають вік 65 років і більше, неконтрольований гіпотиреоз, порушення функції нирок, одночасне застосування з деякими іншими препаратами та підвищені дози аторвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заходи для зменшення ризику розвитку міопатії та рабдоміолізу або запобігання такому ризику

Експозиція аторвастатину може збільшуватися за рахунок взаємодії з іншими лікарськими засобами через інгібування ферменту 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4) та/або транспортерів (наприклад, білок резистентності раку молочної залози [BCRP], органічний аніон-транспортуючий поліпептид [OATP1B1/OATP1B3] та глікопротеїн P [P-gp]), що призводить до підвищеного ризику розвитку міопатії та рабдоміолізу. Не рекомендується одночасне застосування з аторвастатином циклоспорину, гемфіброзилу, комбінацій типранавір ритонавір чи глекапревір пібрентасвір. Модифікації дозування аторвастатину 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 ліпідомодифікуючими дозами (> 1 г/день) ніацину, фібратів, колхіцину та комбінації леді пасвір софосбувір. Слід оцінити, чи користь від застосування цих препаратів переважає підвищений ризик розвитку міопатії та 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 аторвастатин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід припинити прийом аторвастатину, якщо спостерігається помітно підвищений рівень КК або діагностовано міопатію чи є підозра на її виникнення. М'язові симптоми та підвищення КК зникають після відміни аторвастатину. Слід тимчасово відмінити аторвастатин 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).

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

Імунологічно опосередкована некротизуюча міопатія

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази 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

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 спостерігалося у 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин під час клінічних досліджень. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз препарату 10, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Під час клінічних досліджень препарату в одного пацієнта розвинулась жовтяниця. Підвищені показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Після зменшення дози, перерви у застосуванні аторвастатину 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 аторвастатином у менших дозах.

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

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем 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

Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози у сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію стероїдів надниркових залоз та/або гонадних стероїдів. Клінічні дані показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не порушує адреналовий резерв. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином аторвастатин 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 засобами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам з нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки

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

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

Печінкова недостатність

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

До початку лікування

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень КК при:

- порушенні функції нирок;

- гіпофункції щитовидної залози;

- 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.

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 очікуваної користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази

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

Під час лікування

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

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

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

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

Лікування аторвастатином необхідно припинити, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення рівня КК (перевищення ВМН більш ніж у 10 разів) або встановлено діагноз рабдоміолізу (або є підозра на розвиток рабдоміолізу).

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Ризик міопатії та/або рабдоміолізу може підвищуватися при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, аторвастатину) та даптоміцину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути можливість тимчасового призупинення застосування лікарського засобу Етсет® 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.

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть бути потужні інгібітори CYP 3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол, летермовір та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом та іншими похідними фібрової кислоти, боцепревіром, еритроміцином, ніацином та езетимібом, телапревіром або з комбінацією телапревір/ритонавір також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можна, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів CYP 3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Аторвастатин не можна призначати одночасно з фузидовою кислотою, яку застосовують системно, або впродовж 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, яким системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід призупинити на весь період застосування фузидової кислоти. У пацієнтів, які отримували фузидову кислоту та статини у комбінації, були зареєстровані випадки рабдоміолізу (в тому числі летальні) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів слабкості, болю або болісної чутливості у м’язах.

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

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

Інтерстиціальна хвороба легенів

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

Терапія ліпідомодифікуючими препаратами повинна бути однією зі складових 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 аторвастатину 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).

Міастенія гравіс/очна міастенія

При застосуванні статинів повідомлялось про декілька випадків виникнення *de novo* або загострення наявної міастенії гравіс або очної міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). Прийом лікарського засобу Етсет® слід припинити у разі посилення симптомів захворювання. Повідомлялося про рецидиви хвороби при повторному застосуванні того ж самого або іншого статину.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Оцінка ризиків

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

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

Контрацепція

Аторвастатин може завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Жінки репродуктивного віку мають бути проінформовані про необхідність ефективної контрацепції під час лікування цим 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 чи 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 під час годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, чи на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак було показано, що інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко; аторвастатин присутній у молоці щурів. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія і змішана дисліпідемія

Рекомендована початкова доза аторвастатину 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 аторвастатину знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримуючі дози аторвастатину слід підбирати індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози аторвастатину слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 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 до 20 мг перорально один раз на добу. Дози препарату слід підбирати індивідуально, відповідно до мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину; 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 аторвастатином пацієнтам, які приймають циклоспорин або інгібітор протеази ВІЛ типранавір ритонавір, або інгібітор протеази вірусу гепатиту С глекапревір пібрентасвір, або летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином. Пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір ритонавір, аторвастатин слід застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Пацієнтам, які приймають кларитроміцин, ітраконазол, елбасвір гразопревір, або пацієнтам з ВІЛ, які приймають комбінації саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір або летермовір терапевтичну дозу аторвастатину слід обмежити 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

- холестерин ЛПНЩ ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або
- холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) і
  - у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні

захворювання у родичів першого або другого ступеня або

o присутні два або більше інші фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

· Плацебо-контрольоване клінічне дослідження тривалістю 6 місяців за участю 187 хлопців та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг або 20 мг щодня, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до такого 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 за участю 163 дітей віком від 10 до 15 років з 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 смертності у дорослому віці, не встановлено.

Безпека та ефективність терапії аторвастатином не встановлена для дітей віком до 10 років з 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 з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

Передозування.

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв’язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного підсилення 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 лікарського засобу, та вони можуть не відповідати показникам частоти, що спостерігаються у клінічній практиці.

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

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

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

У Таблиці 6 підсумовується частота клінічних небажаних реакцій, незалежно від причинного зв’язку, зареєстрованих у 2 % пацієнтів або більше та з частотою, вищою, ніж у групі плацебо, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином (n=8755), за даними 17 плацебо-контрольованих досліджень.

Таблиця 6.

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

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

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

Загальні порушення: відчуття нездужання, піреκсія.

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, набрякання 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 сечостатевої системи: лейкоцитоурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥1/100 – <1/10), нечасто (≥1/1 000 – <1/100), рідко (≥1/10000 – <1/1000), дуже рідко (<1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

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

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

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

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

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

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

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

спричинена лікарським засобом.

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

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

З боку судин: рідко – васкуліт.

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

З боку органів зору: нечасто – затуманення зору.

Лабораторні показники: часто – відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності КФК крові; нечасто – позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ сироватки крові. Ці зміни зазвичай були 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.

У дослідженні ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), яке включало 10305 учасників (віковий діапазон 40–80 років, 19 % жінок; 94,6 % представників європеоїдної раси, 2,6 % представників негроїдної раси, 1,5 % південно-азійського походження та 1,3 % змішаного походження/інших), які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг щоденно (n=5 168) або плацебо (n=5 137), профіль безпеки та переносимості препарату у пацієнтів, які отримували аторвастатин, був порівнюваним з таким у групі плацебо впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 3,3 року.

У дослідженні CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), яке включало 2838 пацієнтів (у віковому діапазоні 39–77 років, 32 % жінок; 94,3 % представників європеоїдної раси, 2,4 % південно-азійського походження, 2,3 % афро-карибського походження та 1 % інших) з цукровим діабетом II типу, які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг на добу (n=1 428) або плацебо (n=1 410), не спостерігалося жодної різниці у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами лікування впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 3,9 року. Про жодні випадки рабдоміолізу не повідомлялося.

У дослідженні TNT (Treating to New Targets Study), яке включало 10001 пацієнта (віковий діапазон 29–78 років, 19 % жінок; 94,1 % представників європеоїдної раси, 2,9 % представників

негроїдної раси, 1,0 % представників монголоїдної раси та 2,0 % інших) з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг на добу (n=5006) або аторвастатин у дозі 80 мг на добу (n=4995), спостерігалися більш серйозні небажані реакції та випадки припинення застосування препарату через небажані реакції у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину (92, 1,8 %; 497, 9,9 % відповідно), порівняно з групою пацієнтів, які отримували низькі дози препарату (69, 1,4 %; 404, 8,1 % відповідно), впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,9 року. Стійкі підвищення рівня трансаміназ (у 3 рази або більше вище верхньої межі норми, двічі впродовж 4–10 днів) спостерігалися у 62 (1,3 %) осіб, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг та у 9 (0,2 %) осіб, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг. Підвищення рівнів КК (у 10 разів або більше вище верхньої межі нормального діапазону) були загалом низькими, але були вищими у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину (13, 0,3 %), порівняно з групою пацієнтів, що отримували низькі дози аторвастатину (6, 0,1 %).

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

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

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

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

групі плацебо (4,1 %). Частина пацієнтів, які померли не через серцево-судинну патологію, була чисельно більшою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (5,0 %), ніж у групі плацебо (4,0 %).

Побічні реакції під час клінічних досліджень застосування аторвастатину у дітей

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

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

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

До небажаних реакцій, пов’язаних із лікуванням аторвастатином, 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, панкреатит та інтерстиціальна хвороба легень.

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

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

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

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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

З боку метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

З боку органів зору: очна міастенія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка.

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

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

Лабораторні показники: підвищення активності аланін-амінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

Повідомлення про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістерах; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

за рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.