ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Аторвастатин-Тева

(Atorvastatin-Teva)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить аторвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг (у вигляді аторвастатину кальцію);

допоміжні речовини:

ядро: целюлоза мікрокристалічна, натрію карбонат, мальтоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза (Е 464), гідроксипропілцелюлоза, триетилцитрат (Е 1505), полісорбат 80, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

10 мг: білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 9,7 мм × 5,2 мм.

20 мг: білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 12,5 мм × 6,6 мм.

40 мг: білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 15,6 мм × 8,3 мм.

80 мг: білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 18,8 мм × 10,3 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Аторвастатин є 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 ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

Аторвастатин, як і його деякі метаболіти, є фармакологічно 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.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому, його максимальна концентрація (C_{max}) 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 – 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 препарату приблизно на 25% та 9% відповідно, виходячи з показників C_{max} та AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час»), зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, застосовують аторвастатин з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30% для C_{max} та AUC), ніж при прийомі вранці. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату.

Розподіл. Середній об’єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Понад 98% препарату зв’язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі спостережень у щурів вважається, що аторвастатин здатний проникати у грудне молоко.

Метаболізм. Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окиснення. Під час досліджень *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами було еквівалентним інгібуванню аторвастатину. Приблизно 70% циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов’язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом Р450 3А4, що узгоджується з підвищеною концентрацією аторвастатину у плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту.

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 внесок активних метаболітів. Після перорального прийому препарату зі сечею виділяється менше ніж 2% дози.

Популяції хворих

Пацієнти літнього віку. Концентрація аторвастатину у плазмі крові вища (C_{max} – приблизно на 40%, AUC – на 30%) у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років), порівняно з молодими дорослими добровольцями. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату пацієнтам літнього віку порівняно з молодими людьми.

Діти. Уявний кліренс при пероральному прийомі аторвастатину у 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 (віком від 10 до 17 років, n = 29), у відкритому 8-тижневому дослідженні.

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

Порушення функції нирок. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), тому коригування дози препарату для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібне.

Гемодіаліз. Незважаючи на те, що у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводилися, вважається, що гемодіаліз не підвищує значно кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно зв’язується з білками плазми крові.

Печінкова недостатність. Концентрація аторвастатину у плазмі крові помітно підвищена 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 у 16 та 11 разів відповідно.

Дослідження взаємодії лікарських засобів. Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, транспортерів OATP1B1 та OATP1B3. 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 на добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,69	10,66
[#]Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг, одноразова 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, одноразова доза	7,88	10,60
[#, ‡]Саквінавір 400 мг 2 рази на добу/ ритонавір 400 мг 2 рази 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, одноразова доза	1,94	4,34
[#]Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг, одноразова доза	2,12	1,70
[#]Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,54	5,38
[#]Дарунавір 300 мг 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,45	2,25
[#]Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг, одноразова доза	3,32	1,20
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг, одноразова доза	3,29	2,17
[#]Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,53	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, одноразова 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 тижні	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 2 рази 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 порівняно зі застосуванням аторвастатину окремо).

Про клінічну значущість див. у розділах «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 годин 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, яке спостерігалося у цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат 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	Феназон 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 1 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

Про клінічну значущість див. у розділі «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

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

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

Дорослим пацієнтам із цукровим діабетом ІІ типу та без клінічно вираженої ІХС, але з кількома факторами ризику розвитку ІХС, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Аторвастатин-Тева показаний для:

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

Дорослим пацієнтам із клінічно вираженою ІХС препарат Аторвастатин-Тева 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 зі застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія

У дорослих пацієнтів

- Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи IIa та IIb за класифікацією Фредриксона).

- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (тип IV за класифікацією Фредриксона).

- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип III за класифікацією Фредриксона) у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.

- Для зменшення загального холестерину та ХС-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 рівня загального холестерину, ХС-ЛПНЩ та 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 наявні у пацієнта дитячого віку.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату; активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології; вагітність та період годування груддю; застосування противірусного лікарського засобу глекапревір/пібрентасвір для лікування гепатиту С.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аторвастатин є субстратом CYP3A4 та транспортерів (наприклад, OATP1B1/1B3, P-gp або BCRP). Рівень аторвастатину у плазмі крові може значно підвищуватися при одночасному застосуванні інгібіторів CYP3A4 та транспортерів. Аторвастатин також ідентифіковано як субстрат протеїну множинної медикаментозної резистентності 1 (multidrug resistance protein 1 (MDR1)) і протеїну резистентності раку молочної залози (breast cancer resistance protein (BCRP)), що може обмежувати його абсорбцію у кишечнику і біліарний кліренс. Нижче наведено перелік препаратів, які можуть збільшити експозицію аторвастатину і ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні, та рекомендації щодо їх лікування і запобігання таким ризикам.

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

Циклоспорин або гемфіброзил. Клінічний вплив. Рівень аторвастатину в плазмі крові значно підвищувався при одночасному застосуванні аторвастатину та циклоспорину, інгібітора CYP3A4 та OATP1B1. Монотерапія гемфіброзилом може спричинити 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. Рівень аторвастатину в плазмі крові значно підвищувався при одночасному застосуванні аторвастатину з багатьма противірусними засобами, які є інгібіторами CYP3A4 та/або транспортерами (наприклад, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2, та/або OAT2). Повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні комбінації леді пасвір 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 застосовують нелфінавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг. • Слід оцінити користь/ризик одночасного застосування комбінації леді пасвір софосбувір з аторвастатином. • Необхідно 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 леді пасвір софосбувір.

Окремі азольні протигрибкові засоби або макролідні антибіотики. Клінічний вплив. Рівень аторвастатину в плазмі крові значно підвищувався при одночасному застосуванні аторвастатину з окремими азольними протигрибковими засобами або макролідними антибіотиками через інгібування CYP3A4 та/або транспортери. *Заходи*. У пацієнтів, які застосовують кларитроміцин або ітраконазол, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг. Слід оцінити користь/ризик одночасного застосування окремих азольних протигрибкових засобів або макролідних антибіотиків з аторвастатином. Потрібно 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, посаконазол та вориконазол.

Ніацин. Клінічний вплив. Спостерігалися випадки міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні ліпідомодифікуючих доз ніацину (> 1 г на 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. 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»).

Грейпфрутовий сік. Клінічний вплив. Споживання грейпфрутового соку, особливо у великих кількостях (понад 1,2 літра на добу), може призвести до збільшення рівня аторвастатину в плазмі крові та підвищити ризик розвитку міопатії й рабдоміолізу. *Заходи*. Слід уникати споживання великої кількості грейпфрутового соку (понад 1,2 літра на добу), під час застосування аторвастатину.

Взаємодія з лікарськими засобами, які можуть знижувати експозицію аторвастатину

Рифампіцин. Клінічний вплив. Одночасне застосування аторвастатину з рифампіцином, індуктором цитохрому Р450 3А4 та інгібітором ОАТР1В1, може призвести 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 крові. *Заходи*. Рекомендується одночасне застосування аторвастатину і рифампіцину.

Вплив аторвастатину на інші лікарські засоби

Пероральні контрацептиви. Клінічний вплив. Одночасне застосування аторвастатину та пероральних контрацептивів збільшувало концентрацію норетистерону та етинілестрадіолу у плазмі крові. *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 крові підвищуються. *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 магнію 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 (приблизно на 25%) при

одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який досягається при прийомі кожного з цих препаратів окремо.

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

Інгібітори транспорту. Інгібітори транспортних білків (наприклад, циклоспорин, летермовір) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину. Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину у 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 із розвитком побічних реакцій з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих побічних реакцій 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 невідомий. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу (включаючи кілька летальних випадків) у пацієнтів, які застосовували цю комбінацію. Якщо необхідне системне застосування фузидової кислоти, слід припинити застосування аторвастатину на весь період застосування фузидової кислоти.

Інші лікарські засоби. Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування у процесі естрогензамісної терапії не супроводжувалося клінічно значущими побічними реакціями. 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 (ВМН)) та рабдоміоліз (із 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 від 65 років, неконтрольований гіпотиреоз, порушення функції нирок, одночасне застосування з деякими іншими препаратами та підвищені дози аторвастатину.

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. Повідомлялося про випадки міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні аторвастатину з ліпідомодифікуючими дозами (> 1 г на добу) ніацину, фібратів, колхіцину та комбінації леді пасвір софосбувір. Слід оцінити, чи користь від застосування цих препаратів переважає підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.

Не рекомендується одночасний прийом грейпфрутового соку у великих кількостях (понад 1,2 літра на добу) пацієнтам, які приймають аторвастатин.

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 із 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 потрібно рекомендувати негайно повідомляти про будь-який незрозумілий біль у м'язах, болісність або слабкість, особливо якщо це супроводжується 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 креатинфосфокінази (КФК) у плазмі крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; позитивний результат на антитіла до ГМГ-КоА-редуктази; при проведенні біопсії м'язів виявляють 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.

Міастенія гравіс, очна міастенія. У кількох випадках повідомлялося, що статини індукують *de novo* або загострюють уже наявну міастенію гравіс чи очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). Прийом цього лікарського засобу слід припинити у разі посилення симптомів. Повідомлялося про рецидиви при (повторному) застосуванні того самого чи іншого статину.

<u>До початку лікування.</u> Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень КФК 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 та застосування

особливим групам пацієнтів, у тому числі у пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КФК значно підвищений (> ВМН більше ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

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

Під час лікування. Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У разі появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КФК у цього пацієнта. Якщо рівень КФК значно підвищений (> ВМН більше ніж у 5 разів), лікування слід припинити. Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КФК 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 КФК 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 КФК (> ВМН більше ніж у 10 разів) або у разі встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами. Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори CYP3A4 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 фіброєвої кислоти, боцепревіром, еритроміцином, ніацином та езетимібом, телапревіром або з комбінацією телапревір/ритонавір, елбасвір/гразопревір також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші препарати (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 препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

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 аторвастатину пацієнтам, які застосовують даптоміцин, окрім випадків, коли користь від одночасного застосування переважає ризик. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, слід контролювати рівень креатинкінази 2-3 рази на тиждень і пацієнти повинні перебувати під ретельним

наглядом для виявлення будь-яких ознак або симптомів, що можуть свідчити про міопатію.

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). 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 відновити через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти. В окремих випадках, коли є потреба тривалого застосування фузидової кислоти у лікарській формі системної дії, наприклад для лікування тяжких інфекцій, можливість одночасного прийому аторвастатину та фузидової кислоти слід розглядати індивідуально для кожного пацієнта, і таке лікування вимагає ретельного медичного спостереження.

Порушення функції печінки. Доведено, що терапія статинами, як і деякими іншими гіполіпідемічними терапевтичними засобами, пов'язана з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Перед тим, як розпочинати терапію аторвастатином, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та проводити дослідження повторно у разі клінічної потреби. Якщо виникають будь-які симптоми пошкодження печінки, слід визначити стан її функції. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення рівня трансаміназ, повинні перебувати під наглядом лікаря аж до нормалізації показників. У випадку зростання рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази порівняно з ВМН рекомендується зменшити дозу або припинити прийом аторвастатину. Надходили 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 потрібно негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування аторвастатином. 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 рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології.

Ендокринна функція. Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози у плазмі крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатину. Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію надниркovозалозних та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не порушує адреналовий резерв. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає і чи взагалі впливає на систему «статеві залози – гіпофіз – гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату групи статинів із препаратами, які можуть знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам, які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА). У ретроспективному аналізі підтипів інсульту у пацієнтів без ІХС, які нещодавно перенесли інсульт або ТІА, спостерігалася підвищена частота виникнення геморагічного інсульту при початковому прийомі аторвастатину 80 мг порівняно з плацебо. Зокрема було помічено особливо підвищений ризик у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт на момент їх включення у дослідження. Для таких пацієнтів баланс

користі/ризику застосування аторвастатину 80 мг непевний, тому перед початком лікування слід ретельно оцінити потенційний ризик виникнення геморагічного інсульту.

Не було зареєстровано відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами, проте не можна виключати більшу чутливість деяких пацієнтів літнього віку. Оскільки пацієнти літнього віку (понад 65 років) більш схильні до міопатії, слід з обережністю призначати їм аторвастатин.

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.

Цукровий діабет. Існують докази того, що статини як клас підвищують рівень глюкози у крові, а у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету можуть призвести до гіперглікемії, що вимагатиме лікування. Однак цей ризик не має бути причиною для припинення лікування статинами, оскільки зменшення судинного ризику при застосуванні статинів переважає такий ризик. Пацієнти з групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л, ІМТ (індекс маси тіла) > 30 кг/м^2, підвищення рівня тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) потребують як клінічного, так і біохімічного моніторингу.

Допоміжні речовини. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

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 Фредриксона).

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. 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 застосування даного лікарського засобу.

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 наявний 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.

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

Аторвастатин впливає незначним чином на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Аторвастатин призначений для перорального застосування. Дозу приймають повністю 1 раз на добу щоденно, в будь-який час дня, незалежно від вживання їжі.

Перед застосуванням аторвастатину пацієнт повинен розпочати стандартну дієту для зниження холестерину і дотримуватися її надалі під час лікування аторвастатином.

Дозу підбирають індивідуально відповідно до вихідного рівня ХС-ЛПНЩ, мети терапії і відповіді пацієнта. Максимальна доза становить 80 мг 1 раз на добу.

Гіперліпідемія та змішана дисліпідемія

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня ХС-ЛПНЩ (більше ніж на 45%), терапію можна розпочати із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон аторвастатину знаходиться у межах від 10 мг до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати у вигляді одноразової дози у будь-які години та незалежно від вживання 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 рівень ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

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

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг на добу, звичайний діапазон доз становить від 10 мг до 20 мг перорально 1 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 мг до 80 мг на добу. Аторвастатин слід застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

Аторвастатин можна застосовувати зі секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом застосовувати з обережністю.

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

Слід уникати лікування аторвастатином пацієнтів, 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 дозою у 20 мг, також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня ХС-ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину, тому коригування дози препарату для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібне.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Аторвастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із печінковою недостатністю. Аторвастатин протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки.

Пацієнти літнього віку. Різниці щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу пацієнтам віком понад 70 років у рекомендованих дозах порівняно зі загальною популяцією немає.

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 зафіксовано:

• 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

– наявні 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 застосовували аторвастатин у дозі 10 мг або 20 мг щодня, мали загалом подібний профіль побічних 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 ХС-ЛПНЩ < 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безпека та ефективність застосування аторвастатину при зниженні ХС-ЛПНЩ зазвичай відповідають показникам, які спостерігалися у дорослих пацієнтів, незважаючи на обмеження плану неконтрольованого дослідження.

Необхідна консультація дівчат після початку менструацій щодо контрацепції, якщо це доречно для пацієнта. Довгострокової ефективності терапії аторвастатином, розпочатої в дитинстві для зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці, не встановлено. Безпека та ефективність терапії аторвастатину не встановлені для дітей віком до 10 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Клінічна ефективність препарату у дозах до 80 мг на добу протягом 1 року була оцінена у дослідженні у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

Передозування.

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатину немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично і при необхідності використовувати підтримуючі заходи. Необхідно провести аналіз функції печінки та контролювати рівень КФК у плазмі крові. Через високий ступінь зв’язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою вищою, ніж у групі плацебо, були: міалгія, діарея, нудота, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та печінкових ферментів.

До побічних реакцій, про які повідомлялося під час клінічних та постмаркетингових досліджень, належать такі порушення:

Загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, втомлюваність.

З боку травного тракту: шлунково-кишковий дискомфорт, біль у животі, відрижка, метеоризм, запор, діарея, панкреатит, нудота, блювання, диспепсія.

З боку печінки та жовчного міхура: гепатит, холестаз, печінкова недостатність (летальна та нелетальна).

З боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, біль у кінцівках, спазми м'язів, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї та спині, міопатія, міозит, рабдоміоліз, біль у суглобах, набряк суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля), розрив м'язів, вовчакоподібний синдром, імунологічно опосередкована некротизуюча міопатія.

З боку метаболізму та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення рівня трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення активності КФК. Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ плазми крові. Ці зміни зазвичай були слабко вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Клінічно значуще підвищення активності трансаміназ плазми крові (перевищення ВМН більше ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8% пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів. Підвищення рівня КФК у плазмі крові більше ніж у 3 рази від ВМН було виявлено у 2,5% пацієнтів групи аторвастатину, подібно до інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у клінічних дослідженнях. Рівні, що перевищували ВМН у 10 разів, спостерігалися в 0,4% пацієнтів групи аторвастатину.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія, кошмарні сновидіння, депресія, безсоння, міастенія гравіс.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: носова кровотеча, біль у горлі та гортані, назофарингіт, інтерстиціальна хвороба легень.

З боку судин: васкуліт.

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

З боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору, затуманення зору, очна міастенія.

З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах, втрата слуху.

З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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

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

Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Ці розлади загалом не належали до категорії серйозних небажаних реакцій і 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 побічні реакції: розлад статевої функції; виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легенів, особливо під час довгострокового лікування.

Діти. Під час контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років) 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6, або 9 блістерів у коробці; або по 15 таблеток у блістері; по 2 або 4, або 6 блістерів у коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг або по 80 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Тева Фарма С.Л.У.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Полігоно Індастріал Мальпіка с/С № 4, 50016, Сарагоса, Іспанія.