ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІМІСТИН 20

ЛІМІСТИН 40

(LIMISTIN 20

LIMISTIN 40)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію у перерахуванні на аторвастатин 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; гідроксипропілметилцелюлоза; пропіленгліколь; поліетиленгліколь-6000; тальк; титану діоксид (Е 171) – таблетки по 20 мг;

кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; кросповідон; натрію лаурилсульфат; гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь-6000; тальк; титану діоксид (Е 171) – таблетки по 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

- білого або майже білого кольору капсулоподібні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку (таблетки по 20 мг);

- білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою (таблетки по 40 мг).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

Аторвастатин, як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активним у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза 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.

Всмоктування. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому, його максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 1–2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози препарату. 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 із 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 подібне при прийомі препарату як з їжею, так і незалежно від вживання їжі. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % за показниками C_{max} та AUC), ніж при прийомі вранці. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Середній об'єм розподілу препарату становить приблизно 381 літр. Понад 98 % аторвастатину 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Метаболізм. Препарат інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окиснення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню

препаратом. 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 препарату 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 препарату 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 із сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Особливі популяції пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Концентрація препарату у плазмі крові є вищою (приблизно 40 % для C_{max} та 30 % для AUC) у здорових добровольців 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 дорослих при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріатою в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину із даними, які включали дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років, n = 29), у відкритому 8-тижневому дослідженні.

Стать. Концентрація препарату 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 препарату у чоловіків та жінок.

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

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

Печінкова недостатність. Концентрація препарату у плазмі крові помітно підвищена у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. 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 C_{max} та AUC підвищуються приблизно у 16 та 11 разів 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 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг одноразово	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 одноразово	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 одноразово	1,94	4,34
[#]Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг одноразово	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 одноразово	3,32	1,20
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг одноразово	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, 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 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 із застосуванням аторвастатину окремо).

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

* 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, 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 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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням у дорослих

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, препарат показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів, хворих на цукровий діабет 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 показаний для:

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

Для пацієнтів із клінічно вираженою ішемічною хворобою серця препарат показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;

- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;

- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;

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

- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія

У дорослих пацієнтів

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

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

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

- Для зменшення загального холестерину та ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

У дітей

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

а) холестерин ЛПНЩ залишається ^{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 пацієнтів дитячого віку.

Протипоказання.

Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

Період вагітності.

Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії в процесі лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброєвої кислоти, ліпідомодифікуючих доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів CYP 3A4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ і вірусу гепатиту С та ітраконазолу) (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Потужні інгібітори CYP 3A4

Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами CYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 3 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від можливості впливу на CYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, із циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими противірусними препаратами для лікування HCV (наприклад, елбасвіру/гразопревіру) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 3).

Помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Досліджень взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність CYP3A4, тому одночасне застосування цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину та проведення клінічного моніторингу стану пацієнта. Також клінічний моніторинг стану пацієнта рекомендовано проводити після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

Грейпфрутовий сік

Містить один або більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин

Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину в дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Отже, пацієнтам, які застосовують кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз

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

Ітраконазол

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

Циклоспорин

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів. Метаболіти аторвастатину є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину в дозі 10 мг та циклоспорину в дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Лімістин та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 3

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

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

*Застосовувати у найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил

У зв’язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Лімістин з гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати

Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії в процесі лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному застосуванні інших фібратів, Лімістин слід з обережністю застосовувати при сумісному застосуванні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

Ніацин

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

Рифампін або інші індуктори цитохрому Р450 3А4

Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому Р450 3А4 (наприклад, ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Дилтіазему гідрохлорид

Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Циметидин

У результаті проведених досліджень ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Антациди

Одночасне пероральне застосування аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол

Концентрація аторвастатину в плазмі крові була нижчою (співвідношення концентрації аторвастатину 0,74) при одночасному застосуванні аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає застосування 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 транспортних білків

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, рекомендоване зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

Езетиміб

Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують із розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Фузидова кислота

При одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами може підвищуватися ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу. Механізм цієї взаємодії (чи є вона фармакодинамічною або фармакокінетичною, чи обох видів одночасно) 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»).

Дигоксин

При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі крові підвищуються (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

Пероральні контрацептиви

У разі одночасного застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами спостерігалося підвищення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»), що слід враховувати при виборі перорального контрацептиву для жінок, які застосовують аторвастатин.

Варфарин

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

Колхіцин

При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

Інші лікарські засоби

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

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

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

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ і вірусу гепатиту С), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Застосування аторвастатину може спричиняти імунологічно опосередковану некротизуючу міопатію (ІОНМ) – аутоімунну міопатію, пов'язану із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

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

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у таблиці 3. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатином та будь-яким із цих препаратів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких проявів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному застосуванні з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Терапію препаратом слід тимчасово або повністю припинити будь-якому пацієнту з гострим серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад, тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

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

Порушення функції печінки

Доведено, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов’язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більше ніж у 3 рази вище ВМН діапазону, яке виникло 2 рази або більше) рівня сироваткових трансаміназ спостерігалося у 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз аторвастатину 10, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Існують дані, що при застосуванні препарату в одного пацієнта розвинулася жовтяниця. Підвищені показники функціональних проб печінки (ФПП) в інших пацієнтів не були пов’язані із жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Після зменшення дози, перерви у застосуванні препарату або припинення його застосування рівень трансаміназ повертався до рівня перед лікуванням або приблизно до цього рівня без негативних наслідків. 18 із 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

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

Лімістин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Лімістин протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

Ендокринна функція

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію стероїдів надниркових залоз та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження 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 препарат впливає та чи взагалі впливає на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок

у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів із лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, таких як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам із нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки

При терапії аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без ішемічної хвороби серця, які мали в анамнезі випадки інсульту або транзиторної ішемічної атаки впродовж попередніх 6 місяців, спостерігалася більша частота випадків геморагічного інсульту порівняно з групою плацебо. Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною в усіх групах лікування. Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, порівняно з групою плацебо. 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.

Серед пацієнтів віком 65-75 років, які отримували аторвастатин, не спостерігалося жодної загальної відмінності щодо безпеки та ефективності застосування препарату між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей щодо впливу препарату серед пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки пацієнти літнього віку (віком від 65 років) більш схильні до міопатії, слід з обережністю призначати їм аторвастатин. *Печінкова недостатність*

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

До початку лікування

Лімістин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень креатинкінази (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 (віком від 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня препарату в 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 більше ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня КК

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

Під час лікування

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

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

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

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

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

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких 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 фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом, телапревіром або з комбінацією телапревір/ритонавір також зростає ризик виникнення міопатії. Якщо можливо, 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 застосовують лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів CYP3A4 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

У процесі лікування деякими статинами (особливо у процесі 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 лікування статинами слід припинити.

Наповнювачі

До складу препарату Лімістин входить лактоза. Цей препарат не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов’язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози.

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 з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця застосування препарату Лімістин можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування

Аторвастатин не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів було підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Оцінка ризиків

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

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

Контрацепція

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

Клінічні дані

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

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

Препарат протипоказаний у період годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, або на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак 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 препаратом, не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія та змішана дисліпідемія

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більше ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон аторвастатину знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-який час та незалежно від вживання їжі. Початкову та підтримуючі дози препарату слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід проаналізувати рівень 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 на добу, звичайний діапазон доз становить від 10 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 із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лімістин слід застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

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

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

Слід уникати застосування препарату 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 препарату слід обмежити 20 мг, також рекомендується проводити належне клінічне обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг. При супутньому призначенні аторвастатину з іншими інгібіторами протеаз рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

- холестерин ЛПНЩ ≥190 мг/дл (4,91ммоль/л) або

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

· у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні захворювання у родичів першого або другого ступеня або

· наявні два або більше інших факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

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

статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат.

· Трирічне відкрите неконтрольоване дослідження з участю 163 дітей віком від 10 до 15 років 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, 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 летальності 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 аторвастатину у дозах до 80 мг на добу протягом 1 року була оцінена у неконтрольованому дослідженні у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

Передозування.

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові 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 препарату, та вони можуть не відповідати показникам частоти, що спостерігаються у клінічній практиці.

Згідно з даними клінічних досліджень аторвастатину серед 16066 пацієнтів протягом 53 тижнів у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, найчастіше спостерігалися такі небажані реакції, що призводили до припинення застосування аторвастатину та траплялися з частотою, вищою ніж у групі плацебо: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

Найчастішими побічними реакціями (≥ 2 % порівняно з плацебо), незалежно від причини, у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином (n=8755), були: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекції сечовивідних шляхів

(5,7 %).

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

Клінічні небажані реакції, що виникали у більше ніж 2 % пацієнтів, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатину, та з частотою вищою, ніж у групі плацебо, незалежно від причинного зв’язку (% пацієнтів).

Таблиця 4

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 плацебо-контрольованих досліджень, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

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

з боку скелетно-м’язової системи: м’язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м’язів, біль у шиї, 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 КФК, гіперглікемія;

з боку нервової системи: жахливі сновидіння;

з боку дихальної системи: носова кровотеча;

з боку шкіри та її придатків: кропив'янка;

з боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору;

з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;

з боку сечостатевої системи: лейкоцитурія;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Частоту виникнення побічних реакцій визначали таким чином: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000).

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 скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – біль у суглобах, біль у спині; дуже рідко – міопатія, міозит, рабдоміоліз;

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

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

З боку печінки та жовчного міхура: дуже рідко – печінкова недостатність.

З боку шкіри та сполучної тканини: нечасто – шкірні висипання, свербіж, алопеція; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

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

З боку органів зору: нечасто – затуманення зору.

Зміни результатів лабораторних аналізів: 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 ВМН більше ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів.

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності КК сироватки крові, що більше ніж у 3 рази перевищувала ВМН. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у процесі клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігався рівень, що перевищував ВМН більше ніж у 10 разів.

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

Діти (10–17 років). У пацієнтів, які застосовували аторвастатин, відзначали побічні прояви, подібні до проявів у пацієнтів групи плацебо. Найзагальнішими побічними проявами, які спостерігалися в обох групах, не беручи до уваги причинний зв'язок, були інфекції.

Досвід постреєстраційного застосування аторвастатину.

Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляли 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 (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 кровоносної 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 (частота виникнення даного розладу невідома).

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

З боку органів зору: очна міастенія (частота виникнення даного розладу невідома).

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині.

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

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності КФК крові.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістерах, по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1505 Портія Роуд, Шрі Сіті СЕЗ, Сетяведу Мандал, Район Чіттор – 517 588, штат Андхра Прадеш, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

Дата останнього перегляду.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров’я України

02.12.2020 № 2779

Реєстраційне посвідчення

№ _UA/11037/01/02

№ _UA/11037/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

__________№_________

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІМІСТИН 20

ЛІМІСТИН 40

(LIMISTIN 20

LIMISTIN 40)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію у перерахуванні на аторвастатин 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; гідроксипропілметилцелюлоза; пропіленгліколь; поліетиленгліколь-6000; тальк; титану діоксид (Е 171) – таблетки по 20 мг;

кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; кросповідон; натрію лаурилсульфат; гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь-6000; тальк; титану діоксид (Е 171) – таблетки по 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

· білого або майже білого кольору капсулоподібні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку (таблетки по 20 мг);

· білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою (таблетки по 40 мг).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

Аторвастатин, як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активним у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза 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.

Всмоктування. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому, його максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 1–2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози препарату. 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 із 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 подібне при прийомі препарату як з їжею, так і незалежно від вживання їжі. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % за показниками C_{max} та AUC), ніж при прийомі вранці. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Середній об'єм розподілу препарату становить приблизно 381 літр. Понад 98 % аторвастатину 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Метаболізм. Препарат інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окиснення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню препаратом. 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 препарату 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 препарату 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 із сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Особливі популяції пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Концентрація препарату у плазмі крові є вищою (приблизно 40 % для C_{max} та 30 % для AUC) у здорових добровольців 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 дорослих при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріатою в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину із даними, які включали дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років, n = 29), у відкритому 8-тижневому дослідженні.

Стать. Концентрація препарату 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 препарату у чоловіків та жінок.

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

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

Печінкова недостатність. Концентрація препарату у плазмі крові помітно підвищена у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. 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 C_{max} та AUC підвищуються приблизно у 16 та 11 разів 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 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг одноразово	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 одноразово	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 одноразово	1,94	4,34
#Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг одноразово	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 одноразово	3,32	1,20
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг одноразово	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, 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 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 із застосуванням аторвастатину окремо).

Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

* 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, 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 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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням у дорослих

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, препарат показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів, хворих на цукровий діабет 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 показаний для:

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

Для пацієнтів із клінічно вираженою ішемічною хворобою серця препарат показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації у зв’язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія

У дорослих пацієнтів

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

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

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

- Для зменшення загального холестерину та ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування

(наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

У дітей

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

а) холестерин ЛПНЩ залишається ^{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 пацієнтів дитячого віку.

Протипоказання.

Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

Період вагітності.

Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії в процесі лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброєвої кислоти, ліпідомодифікуючих доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів CYP 3A4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ і вірусу гепатиту С та ітраконазолу) (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Потужні інгібітори CYP 3A4

Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами CYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 3 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від можливості впливу на CYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, із циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими противірусними препаратами для лікування HCV (наприклад, елбасвіру/гразопревіру) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування

меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 3).

Помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Досліджень взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність CYP3A4, тому одночасне застосування цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину та проведення клінічного моніторингу стану пацієнта. Також клінічний моніторинг стану пацієнта рекомендовано проводити після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

Грейпфрутовий сік

Містить один або більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин

Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину в дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Отже, пацієнтам, які застосовують кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз

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

Ітраконазол

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

Циклоспорин

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів. Метаболіти аторвастатину є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину в дозі 10 мг та циклоспорину в дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Лімістин та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 3

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

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування

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

*Застосовувати у найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил

У зв’язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Лімістин з гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати

Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії в процесі лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному застосуванні інших фібратів, Лімістин слід з обережністю застосовувати при сумісному застосуванні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

Ніацин

Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м’язів може збільшуватися при застосуванні препарату в комбінації з ніацином, тому за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату Лімістин (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампін або інші індуктори цитохрому Р450 3А4

Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому Р450 3А4 (наприклад, ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов’язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Дилтіазему гідрохлорид

Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Циметидин

У результаті проведених досліджень ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Антациди

Одночасне пероральне застосування аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол

Концентрація аторвастатину в плазмі крові була нижчою (співвідношення концентрації аторвастатину 0,74) при одночасному застосуванні аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає застосування 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 транспортних білків

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, рекомендоване зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

Езетиміб

Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують із розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Фузидова кислота

При одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами може підвищуватися ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу. Механізм цієї взаємодії (чи є вона фармакодинамічною або фармакокінетичною, чи обох видів одночасно) 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»).

Дигоксин

При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі крові підвищуються (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

Пероральні контрацептиви

У разі одночасного застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами спостерігалося підвищення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»), що слід враховувати при виборі перорального контрацептиву для жінок, які застосовують аторвастатин.

Варфарин

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

Колхіцин

При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

Інші лікарські засоби

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

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

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

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ і вірусу гепатиту С), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Застосування аторвастатину може спричиняти імунологічно опосередковану некротизуючу міопатію (ІОНМ) – аутоімунну міопатію, пов'язану із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у пацієнтів з дифузною міалгією, болісністю або слабкістю м’язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м’язах, болісності або слабкості м’язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури, або якщо ознаки та симптоми захворювання м’язів зберігаються після припинення застосування аторвастатину. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у таблиці 3. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатином та будь-яким із цих препаратів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких проявів болю, болісності або слабкості у м’язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному застосуванні з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Терапію препаратом слід тимчасово або повністю припинити будь-якому пацієнту з гострим серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад, тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

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

Порушення функції печінки

Доведено, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов’язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більше ніж у 3 рази вище ВМН діапазону, яке виникло 2 рази або більше) рівня сироваткових трансаміназ спостерігалося у 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз аторвастатину 10, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Існують дані, що при застосуванні препарату в одного пацієнта розвинулася жовтяниця. Підвищені показники функціональних проб печінки (ФПП) в інших пацієнтів не були пов’язані із жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Після зменшення дози, перерви у застосуванні препарату або припинення його застосування рівень трансаміназ повертався до рівня перед лікуванням або приблизно до цього рівня без негативних наслідків. 18 із 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників

функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

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

Лімістин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Лімістин протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

Ендокринна функція

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію стероїдів надниркових залоз та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження 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 препарат впливає та чи взагалі впливає на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів із лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, таких як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам із нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки

При терапії аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без ішемічної хвороби серця, які мали в анамнезі випадки інсульту або транзиторної ішемічної атаки впродовж попередніх 6 місяців, спостерігалася більша частота випадків геморагічного інсульту порівняно з групою плацебо. Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною в усіх групах лікування. Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, порівняно з групою плацебо. 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.

Серед пацієнтів віком 65-75 років, які отримували аторвастатин, не спостерігалося жодної загальної відмінності щодо безпеки та ефективності застосування препарату

між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей щодо впливу препарату серед пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки пацієнти літнього віку (віком від 65 років) більш схильні до міопатії, слід з обережністю призначати їм аторвастатин. *Печінкова недостатність*

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

До початку лікування

Лімістин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень креатинкінази (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 (віком від 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня препарату в 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 більше ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня КК

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

Під час лікування

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

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

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

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

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

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких 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 фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом, телапревіром або з комбінацією телапревір/ритонавір також зростає ризик виникнення міопатії. Якщо можливо, 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 застосовують лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів CYP3A4 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

У процесі лікування деякими статинами (особливо у процесі 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 лікування статинами слід припинити.

Наповнювачі

До складу препарату Лімістин входить лактоза. Цей препарат не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози.

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 з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця застосування препарату Лімістин можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування

Аторвастатин не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів було підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Оцінка ризиків

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

Розрахунковий фоновий ризик значних вроджених мальформацій та викиднів для вказаної

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

Контрацепція

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

Клінічні дані

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

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

Препарат протипоказаний у період годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, або на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак 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 препаратом, не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія та змішана дисліпідемія

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більше ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий

діапазон аторвастатину знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-який час та незалежно від вживання їжі. Початкову та підтримуючі дози препарату слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід проаналізувати рівень 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 на добу, звичайний діапазон доз становить від 10 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 із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лімістин слід застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

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

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

Слід уникати застосування препарату 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 препарату слід обмежити 20 мг, також рекомендується проводити належне клінічне обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг. При супутньому призначенні аторвастатину з іншими інгібіторами протеаз рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування

найменшої необхідної дози препарату (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

- холестерин ЛПНЩ ≥190 мг/дл (4,91ммоль/л) або

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

· у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні захворювання у родичів першого або другого ступеня або

· наявні два або більше інших факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

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

· Трирічне відкрите неконтрольоване дослідження з участю 163 дітей віком від 10 до 15 років 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, 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 летальності 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 аторвастатину у дозах до 80 мг на добу протягом 1 року була оцінена у неконтрольованому дослідженні у пацієнтів із гомозиготною сімейною

гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

Передозування.

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові 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 препарату, та вони можуть не відповідати показникам частоти, що спостерігаються у клінічній практиці.

Згідно з даними клінічних досліджень аторвастатину серед 16066 пацієнтів протягом 53 тижнів у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, найчастіше спостерігалися такі небажані реакції, що призводили до припинення застосування аторвастатину та траплялися з частотою, вищою ніж у групі плацебо: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

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

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

Клінічні небажані реакції, що виникали у більше ніж 2 % пацієнтів, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатину, та з частотою вищою, ніж у групі плацебо, незалежно від причинного зв'язку (% пацієнтів).

Таблиця 4

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 плацебо-контрольованих досліджень, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

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

з боку скелетно-м’язової системи: м’язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м’язів, біль у шиї, 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 КФК, гіперглікемія;

з боку нервової системи: жахливі сновидіння;

з боку дихальної системи: носова кровотеча;

з боку шкіри та її придатків: кропив’янка;

з боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору;

з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;

з боку сечостатевої системи: лейкоцитурія;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Частоту виникнення побічних реакцій визначали таким чином: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000).

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 скелетно-м’язової системи та сполучної тканини: часто – біль у суглобах, біль у

спині; дуже рідко – міопатія, міозит, рабдоміоліз;

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

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

З боку печінки та жовчного міхура: дуже рідко – печінкова недостатність.

З боку шкіри та сполучної тканини: нечасто – шкірні висипання, свербіж, алопеція; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія.

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

З боку органів зору: нечасто – затуманення зору.

Зміни результатів лабораторних аналізів: 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 ВМН більше ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів.

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності КК сироватки крові, що більше ніж у 3 рази перевищувала ВМН. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у процесі клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігався рівень, що перевищував ВМН більше ніж у 10 разів.

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

Діти (10–17 років). У пацієнтів, які застосовували аторвастатин, відзначали побічні прояви, подібні до проявів у пацієнтів групи плацебо. Найзагальнішими побічними проявами, які спостерігалися в обох групах, не беручи до уваги причинний зв’язок, були інфекції.

Досвід пострееєстраційного застосування аторвастатину.

Протягом пострееєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляли 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 пострееєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (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 кровоносної 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 (частота виникнення даного розладу невідома).

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

З боку органів зору: очна міастенія (частота виникнення даного розладу невідома).

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив’янка.

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

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

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності КФК крові.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістерах, по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Марксанс Фарма Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН – 403 722, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Велика Британія.