

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.12.2020 № 2779
Реєстраційне посвідчення
№ UA/11325/01/01
№ UA/11325/01/02
№ UA/11325/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
29.07.2023 № 1380

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТОРВАСТЕРОЛ
(ATORVASTEROL®)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10,36 або 20,72, або 41,44 мг аторвастатину кальцію, що відповідає 10 або 20, або 40 мг аторвастатину відповідно;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, кальцію карбонат, повідон, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

10 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, круглі двоопуклі, розміром 7 мм;

20 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, круглі двоопуклі, розміром 9 мм;

40 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, овальні двоопуклі, розміром 8,2×17 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський препарат. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктази. Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – ранній етап біосинтезу холестерину, який обмежує швидкість його утворення.

Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А у мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють у кровотоку у комплексі з ліпопротеїнами. Ці комплекси розділяються за допомогою ультрацентрифугування на фракції ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності), ЛППЩ (ліпопротеїни проміжної щільності), ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) та ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності). Тригліцериди (ТГ) та холестерин у печінці включаються до складу ЛПДНЩ та вивільняються у плазму крові для

Фармацевт

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Л. С. С.

транспортування у периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Клінічні та патологоанатомічні дослідження показують, що підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпропротеїну В (апо В) у плазмі крові спричиняють розвиток атеросклерозу у людини та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

Підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Подібним чином знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо В) пов'язані з розвитком атеросклерозу.

Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та обернено пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Аторвастатин знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів із гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Аторвастатин також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпропротеїну А-1. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, апо В, тригліцеридів та холестерин не зв'язаний з ЛПВЩ, а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Аторвастатин знижує ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, у тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та рештки, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі крові часто виявляються у тріаді з низькими рівнями ХС-ЛПВЩ та маленькими часточками ЛПНЩ, а також у сполученні з неліпідними метаболічними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Не було послідовно доведено, що загальний рівень тригліцеридів плазми крові як такий є незалежним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної і серцево-судинної захворюваності та летальності.

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому, а максимальні його концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози препарату. Абсолютна біодоступність аторвастатину (початковий лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить 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 препарату приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників C_{max} та AUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається аторвастатин з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для C_{max} та AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Середній об'єм розподілу препарату становить приблизно 381 літр. Понад 98 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



спостережень у щурів вважається, що аторвастатин здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

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

Екскреція. Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином із жовчю після печінкового та/або 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 внесок активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

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

Діти. Фармакокінетичні дані щодо пацієнтів дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрації аторвастатину у плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі чоловіків (приблизно на 20 % вище для C_{max} та на 10 % нижче для AUC). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину чоловікам та жінкам.

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

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

Печінкова недостатність. Концентрації аторвастатину у плазмі крові помітно підвищені у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників C_{max} та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда–П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда–П'ю значення показників C_{max} та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

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.

Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Таблиця 1

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Співвідношення AUC ^{&}	Співвідношення C_{max} ^{&}

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є

#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,69	10,66
#Типранавір 500 мг двічі на добу/ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг разова доза	9,36	8,58
#Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів	8,28	22,00
#Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг разова доза	7,88	10,60
#, †Саквінавір 400 мг двічі на добу/ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,93	4,31
#Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/гразопревір 200 мг 1 раз на добу, 13 днів	10 мг разова доза	1,94	4,34
#Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг разова доза	2,12	1,70
#Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,54	5,38
#Дарунавір 300 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,45	2,25
#Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг разова доза	3,23	1,20
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг разова доза	3,29	2,17
#Фосампренавір 700 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,53	2,84
#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,30	4,04
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	1,74	2,22
#Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	1,37	1,16
Дилгіазем 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
Амлодіпін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	1,00	0,89
Колестипол 10 г 2 рази на добу, 24 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 8 тижнів	Не застосовується	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 рази на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	0,66	0,67
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	0,59	1,01
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному	40 мг 1 раз на добу	1,12	2,90

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Даросєєв

Білош

застосуванні) [†]			
[#] Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) [†]	40 мг 1 раз на добу	0,20	0,60
[#] Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,35	1,00
[#] Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,03	1,02
[#] Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	2,32	2,66

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

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

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

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

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

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

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Таблиця 2

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	Антипірін 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	1,28	1,23
	– норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	1,19	1,30
10 мг раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	1,08	0,96
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,73	0,82
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,99	0,94

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням у дорослих

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

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

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

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

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Аторвастерол показаний для:

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

Гіперліпідемія

У дорослих пацієнтів

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

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

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

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

У дітей

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

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

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

- у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
- два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

Противоказання.

- Активне захворювання печінки, що може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.

- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

- Вагітність.

- Годування груддю.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Валерія

Узгоджено

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброєвої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів цитохрому Р 450 3А4 (СУР 3А4) (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ і вірусу гепатиту С та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Потужні інгібітори СУР 3А4. Аторвастатин метаболізується цитохромом Р450 3А4. Одночасне застосування препарату з потужними інгібіторами СУР 3А4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. детальну інформацію нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СУР 3А4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СУР3А4 (наприклад з 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 СУР3А4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СУР3А4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СУР3А4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Також такий моніторинг рекомендовано проводити після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

Грейпфрутовий сік. Містить один або більше компонентів, що інгібують СУР 3А4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

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

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення АUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні препарату з кількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнтам, які приймають інгібітори протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або глекапревір + пібрентасвір, слід уникати одночасного застосування з аторвастатином. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітори протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, і застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір або елбасвір + гразопревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг, застосовувати ці препарати потрібно з обережністю. При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза аторвастатину не повинна

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу стану 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, щодо пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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

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

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

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

Ступінь опосередкованих лікарських взаємодій CYP3A4 та OATP1B1/1B3 на супутні препарати, може бути різною при одночасному застосуванні летермовіру з циклоспорином. Застосування аторвастатину 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 CYP3A4 інгібування, тому не рекомендується одночасне застосування препарату Аторвастерол пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять глекапревір і пібрентасвір.

При одночасному застосуванні елбасвіру та гразопревіру з аторвастатином плазмова концентрація аторвастатину підвищується до 1,9 раза частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A4 інгібування, тому доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу при застосуванні пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять елбасвір та гразопревір (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

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

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

Таблиця 3

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, типранавір + ритонавір, глекапревір + пібрентасвір, летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином	Уникати застосування аторвастатину

Лазаренко

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Врач

Кларитроміцин, ітраконазол, саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір, елбасвір + grazопревір, 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 прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування аторвастатину з гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, аторвастатин слід застосовувати з обережністю при сумісному застосуванні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.

Дилтіазему гідрохлорид

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

Циметидин

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

Антациди

Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35%. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалася.

Колестипол

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

Азитроміцин

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

Інгібітори транспортних білків

Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин, летермовір) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину. Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину.

Езетиміб

Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та

А. Давиденко

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

М. Саб

аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Фузидова кислота

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

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

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення АУС для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає аторвастатин.

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

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

Інші лікарські засоби

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

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

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

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СУР3А4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ та вірусу гепатиту С), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної 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 некротичну міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

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

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у таблиці 3. Лікарі, які розглядають можливість

Валерія

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Степан

комбінованої терапії аторвастатином та будь-яким з цих препаратів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно стежити за станом пацієнтів щодо будь-яких симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримувальних доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Повідомляли про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином, тому аторвастатин із колхіцином слід призначати пацієнтам з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Після застосування статинів повідомлялося про випадки виникнення *de novo* або загострення уже наявної міастенії гравіс чи очної міастенії (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування лікарського засобу Аторвастерол слід припинити у разі посилення симптомів. Повідомлялося про рецидиви після повторного застосування того самого або іншого статину.

Порушення функції печінки

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Спостерігалось стійке підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми, що виникло 2 рази або більше) у пацієнтів, які отримували аторвастатин під час клінічних досліджень.

Було зареєстровано один випадок жовтяниці. Підвищенні показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Після зменшення дози, перерви у застосуванні препарату або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або близько до цих рівнів без залишкових явищ. Більше половини пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

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

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

Ендокринна функція

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослаблювати секрецію наднирниковозалозних та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає, та й

Алдрасєв

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Білоз

чи взагалі впливає на систему «статеві залози–гіпофіз–гіпоталамус» у жінок у передменопаузний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, що можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам після нещодавнього інсульту або транзиторної ішемічної атаки

У клінічному дослідженні, під час якого аторвастатин у дозі 80 мг застосовували пацієнтам без ішемічної хвороби серця, які мали в анамнезі випадки інсульту або транзиторної ішемічної атаки протягом попередніх 6 місяців, спостерігалася більша частота випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з групою плацебо. 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, були пов'язані з вищою частотою випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (див. розділ «Побічні реакції»).

Не спостерігалася жодних відмінностей у безпеці та ефективності препарату між пацієнтами віком від 65 до 75 років та пацієнтами віком від 75 років, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки старший вік (від 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати аторвастатин людям літнього віку.

Печінкова недостатність

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

До початку лікування

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

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

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

Підвищення рівня препарату у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (вище верхньої межі норми більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази

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

Під час лікування

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

Валентина

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

М.В.В.

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

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

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

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

Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами

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

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів СYP3A4 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 препарату Аторвастерол та фузидової кислоти слід розглядати тільки в індивідуальному порядку та здійснювати під ретельним наглядом лікаря.

Інтерстиціальна хвороба легенів

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. Проявами цієї хвороби є задишка, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

С. Дармаєв

Л. В. В. В.

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 кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом аторвастатину можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Аторвастатин протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти, 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, Аторвастерол може шкідливо впливати на плід. Прийом препарату Аторвастерол слід припинити, як тільки встановлена вагітність (див. розділ «Протипоказання»). Аторвастерол протипоказаний вагітним жінкам, 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

Аторвастерол 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

Аторвастерол протипоказаний у період годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, або на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає у грудне молоко; аторвастатин присутній у молоці щурів. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

Вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами незначний.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Аторвастатин

Е.В.С.

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона)

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 %), терапію можна розпочати із доз 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години, незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримувальні дози препарату слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та після титрування дози аторвастатину слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів і відповідним чином відкоригувати дозу.

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

Рекомендована початкова доза препарату становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджували). Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

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

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

Слід уникати лікування аторвастатином пацієнтів, які приймають циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір) або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають кларитроміцин, ітраконазол, та для пацієнтів з ВІЛ, які приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу аторвастатину слід обмежити дозою у 20 мг, також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для визначення найменшої необхідної дози аторвастатину. Для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг, також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для визначення найменшої необхідної дози аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Безпека та ефективність застосування препарату Аторвастерол 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:

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Показання для застосування препарату Аторвастерол 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 препаратом Аторвастерол у дозі 10 мг або 20 мг щодня, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до такого у пацієнтів, які отримували плацебо. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат;
- трирічне відкрите неконтрольоване дослідження з участю 163 дітей віком від 10 до 15 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, для яких підбирали дозу для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ < 130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безпека та ефективність застосування препарату Аторвастерол при зниженні холестерину ЛПНЩ, як правило, відповідають показникам, які спостерігалися у дорослих пацієнтів, незважаючи на обмеження плану неконтрольованого дослідження.

Необхідна консультація дівчат після початку менструацій щодо контрацепції, якщо це доречно для пацієнта.

Довгострокової ефективності терапії препаратом Аторвастерол, розпочатої в дитинстві для зменшення захворюваності та летальності у дорослому віці, не встановлено.

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

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Передозування.

Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично, при необхідності застосовувати підтримувальні заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного посилення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

У пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, найчастіше спостерігалися такі небажані реакції (незалежно від причинного зв'язку): назофарингіт, артралгія, діарея, біль у кінцівках та інфекція сечовивідних шляхів.

До інших небажаних реакцій, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

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

з боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шії, набрякання суглобів, розрив м'язів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля), м'язові спазми, вовчакоподібний синдром; частота невідома – міастенія гравіс.

з боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, гіперглікемія;

з боку нервової системи: кошмарні сновидіння, безсоння;

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: часті ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($> 1/1000$, $< 1/100$); рідкісні ($> 1/10000$, $< 1/1000$); надзвичайно рідкісні ($< 1/10000$).

З боку нервової системи: часті: головний біль; нечасті: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідкісні: периферичні нейропатії.

З боку шлунково-кишкового тракту: часті: запор; нечасті: панкреатит, блювання.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часті: біль у суглобах, біль у спині; рідкісні: міопатія, міозит, рабдоміоліз.

Загальні порушення: нечасті: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, підвищена втомлюваність.

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

З боку печінки та жовчного міхура: надзвичайно рідкісні: печінкова недостатність.

З боку шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідкісні: 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: часті: біль у горлі та гортані.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідкісні: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: часті: алергічні реакції; надзвичайно рідкісні: анафілаксія.

З боку органів зору: нечасті: затуманення зору; частота невідома – очна міастенія.

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

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

У деяких пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності креатинкінази сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми. Це явище спостерігалось також при застосуванні інших інгібіторів ГМГ–КоА-редуктази. В інших пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

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

У дослідженні ASCOT пацієнти отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг щоденно або плацебо, профіль безпеки та переносимості препарату групи пацієнтів, які отримували аторвастатин, був порівняним з таким у групі плацебо.

У дослідженні CARDS пацієнти отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг на добу або плацебо – не спостерігалось жодної різниці у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами. Про випадки рабдоміолізу не повідомляли.

У дослідженні TNT у пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг на добу або аторвастатин у дозі 80 мг на добу,

Алгоритм

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Свайт

спостерігалися більш серйозні небажані реакції та випадки припинення застосування препарату через небажані реакції у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину порівняно з групою пацієнтів, які отримували низькі дози препарату. Стійкі підвищення рівня трансаміназ (у 3 рази або більше вище верхньої межі норми діапазону, двічі впродовж 4-10 днів) спостерігалися у пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг та 10 мг. Підвищення креатинінкінази (у 10 разів або більше вище верхньої межі нормального діапазону) були загалом низькими, але були вищими у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину, порівняно з групою пацієнтів, які отримували низькі дози аторвастатину.

У дослідженні IDEAL не спостерігалось жодної відмінності у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами.

У дослідженні SPARCL з участю пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з наявністю в анамнезі інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) протягом попередніх 6 місяців, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг або плацебо, спостерігалася вища частота випадків стійкого підвищення рівня печінкових трансаміназ (у 3 рази або більше вище верхньої межі норми діапазону двічі впродовж 4-10 днів) у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, порівняно з групою плацебо. Випадки підвищення рівня креатинінкінази (у 10 разів вище верхньої межі норми) були рідкісними, але спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, ніж у групі плацебо. Цукровий діабет був зареєстрований як небажана реакція у пацієнтів у групі, що отримувала аторвастатин, та у пацієнтів у групі плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

Ретроспективний аналіз продемонстрував, що аторвастатин у дозі 80 мг зменшував частоту ішемічного інсульту та підвищував частоту випадків геморагічного інсульту порівняно з плацебо.

Значущих відмінностей між групами лікування за показниками летальності з усіх причин не спостерігалось. Частина пацієнтів, які померли не через серцево-судинну патологію, була чисельно більшою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, ніж у групі плацебо.

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляли на добровільній основі, а розмір популяції пацієнтів невідомий, не завжди можливо 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 реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія, панкреатит та інтерстиціальна хвороба легень.

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

Находили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад втрата пам'яті, безпам'ятство, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Небажані реакції загалом не були серйозними і були оборотними після припинення прийому статинів, з різним часом до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

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

Під час постмаркетингових спостережень повідомляли про такі побічні реакції:

З боку кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка.

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

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

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

Діти (віком 10-17 років)

Під час 26-тижневого контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій профіль безпеки та переносимості аторвастатину у дозі від 10 мг до 20 мг на добу був загалом подібним до профілю плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після завершення терміну придатності.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща/

Pharmaceutical Works «Polpharma» S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Пельплиньська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/

19, Pełplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.

Дата останнього перегляду.



ТЕКСТ УЗГОДЖЕНО

ТАНАСОВА З.М.

ДАТА: 21.06.2023

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє