

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АТОКОР (ATORCOR)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить аторвастатину кальцію тригідрату у перерахуванні на аторвастатин 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію крохмальгліколят (тип А), меглюмін, полоксамер, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, барвник Опадрай білий 03Н18479 (титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, пропіленгліколь, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, трикутні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з тисненням «А» з одного боку і тисненням «10» або «20» з іншого боку таблетки.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Атокор 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 в мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють в кровотоку в 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 в плазму для транспортування в 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 аполіпопротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику для розвитку серцево-судинних захворювань, в той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

В експериментальних моделях у тварин аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі шляхом інгібування в печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує вироблення ЛПНЩ та кількість цих частинок. Аторвастатин зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто групи людей, які рідко відповідають на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами.

Численні клінічні дослідження показали, що 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 А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і смертність змінюються прямо пропорційно з рівнем загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотно пропорційно з рівнем холестерину ЛПВЩ.

Аторвастатин знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів з 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 ХС-не-ЛПВЩ, а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Аторвастатин знижує ХС-ЛППЩ у пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ, ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, в тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та рештки, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі 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, як такий, є незалежним фактором ризику для розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної та серцево-судинної захворюваності та смертності.

Аторвастатин, так само 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 в залежності від терапевтичної відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому та максимальні його концентрації у плазмі досягаються протягом 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно дозі аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність препарату пов'язують з передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського 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 в плазмі 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 аторвастатину становить приблизно 381 літр. Понад 98 % препарату зв'язується з білками плазми. 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 жіноче 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 різноманітних продуктів бета-окислення. При дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню аторвастатином. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями аторвастатину в плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

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

Популяції хворих

Пацієнти літнього віку Концентрації аторвастатину у плазмі є вищими (приблизно 40 % для C_{max} та 30 % для AUC) у здорових пацієнтів літнього віку (віком 65 років або старших), 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 для групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрації аторвастатину в 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 в зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

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

Гемодіаліз. Не дивлячись на те, що у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми. **Печінкова недостатність.** Концентрації аторвастатину в плазмі помітно підвищені у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників C_{max} та AUC у 4 рази вищі в пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-Пю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-Пю значення показників C_{max} та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1.

Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину.

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC ^{&}	Зміна C_{max} ^{&}
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг один раз на добу впродовж 28 днів	↑ 8,7 разу	↑ 10,7 разу
#Типранавір 500 мг двічі на добу/ ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	↑ 9,4 разу	↑ 8,6 разу
#Телапревир 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	↑ 7,88 разу	↑ 10,6 разу
#, ‡ Саквінавір 400 мг двічі на добу/ ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг один раз на добу впродовж 4 днів	↑ 3,9 разу	↑ 4,3 разу
#Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	↑ 4,4 разу	↑ 5,4 разу
#Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	↑ 3,4 разу	↑ 2,25 разу
#Ітраконазол 200 мг 1 р.д., 4 дні	40 мг, РД	↑ 3,3 разу	↑ 20 %
#Фосампренавір 700 мг двічі на добу / ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу впродовж 4 днів	↑ 2,53 разу	↑ 2,84 разу

#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	↑ 2,3 разу	↑ 4,04 разу
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	↑ 74 %	↑ 2,2 разу
#Грейпфрутовий сік, 240 мл один раз на добу*	40 мг, 1 раз на добу	↑ 37 %	↑ 16 %
Дилтіазем 240 мг один раз на добу, 28 днів	40 мг, 1 раз на добу	↑ 51 %	Без зміни
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	↑ 33 %	↑ 38 %
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	↑ 15 %	↓ 12 %

Циметидин 300 мг один раз на добу, 4 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	□↓ Менше ніж 1 %	↓ 11 %
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	↑ 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл один раз на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	↓ 33 %	↓ 34 %
Ефавіренз 600 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	↓ 41 %	↓ 1 %
#Рифампін 600 мг один раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні)†	40 мг 1 раз на добу	↑ 30 %	↑ 2,7 разу
#Рифампін 600 мг один раз на добу, 5 днів (окремими дозами)†	40 мг 1 раз на добу	↓ 80 %	↓ 40 %
#Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	↑ 35 %	↓ Менше ніж 1 %
#Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	↑ 3 %	↑ 2 %
#Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	↑ 2,30 разу	↑ 2,66 разу

& Дані, представлені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто, 1-кратний = без зміни). Дані, представлені у % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні аторвастатину окремо (тобто, 0 % = без зміни).

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

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

** Поодинокий зразок, взятий через 8-16 год після прийому дози препарату.

† Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі.

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

Таблиця 2.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Зміна AUC	Зміна C _{max}
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірин, 600 мг 1 раз на добу	↑ 3 %	↓ 11 %

80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів	#Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	↑ 15 %	↑ 20 %
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці - норетистерон 1 мг - етинілестрадіол 35 мкг	↑ 28 % ↑ 19 %	↑ 23 % ↑ 30 %
10 мг раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	Без зміни	Без зміни
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	↓ 27 %	↓ 18 %
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	Без зміни	Без зміни

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням.

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, Атокор показаний для:

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

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

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Атокор показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур ревазуляризації;

- зменшення ризику госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Гіперліпідемія.

- 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 Іа та Ів за класифікацією Фредріксона).
- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці (тип ІV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у тих випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.
- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:
 - а) холестерин ЛПНЩ залишається ≥ 190 мг/дл або
 - б) холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл та:
 - у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
 - два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

Протипоказання.

- Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.
- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.
- Вагітність.
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Потужні інгібітори СYP3A4. Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СYP3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену вище). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СYP3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром тощо). 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 1).

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону чи верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 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.

Грейпфрутовий сік. Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше ніж 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, у пацієнтів, що 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 AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С теллапревіром, порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому, у пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С теллапревір, слід уникати одночасного застосування із аторвастатином. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. У пацієнтів, що приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг та застосовуватись з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні у пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

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

Циклоспорин. Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось 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 аторвастатину та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Таблиця 3. Взаємодії лікарських засобів, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії /рабдоміолізу.	
Препарати, що взаємодіють.	Медичні рекомендації щодо застосування.
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (теллапревір).	Уникати застосування аторвастатину.
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір).	Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір).	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу.
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір). Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір).	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу.

*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил. У зв'язку із 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 використанні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

Ніацин. Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватись при застосуванні препарату в 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 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 концентрацій аторвастатину в плазмі.

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. Одночасний пероральний прийом 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 (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 один раз на добу) та азитроміцину (500 мг один раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Інгібітори транспортних білків. Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

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

Фузидова кислота. Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді 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 в плазмі 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 контрацептиву для жінки, яка приймає аторвастатин.

Варфарин. Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні 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.

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 може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричинює міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) в 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) підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується наступними ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, 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 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 або підвищенням температури, або якщо ознаки та симптоми 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 циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С теларпревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, в тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатину та похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або 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 підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). У таких ситуаціях може розглядатись можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Повідомлялося про випадки міопатії, в тому числі рабдоміолізу, при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином, тому аторвастатин з колхіцином слід призначати пацієнтам з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

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

Порушення функції печінки

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального діапазону, яке виникло 2 рази або більше) рівнів сироваткових трансаміназ спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин під час клінічних досліджень. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз препарату 10, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Під час клінічних досліджень препарату в одного пацієнта розвинулась жовтяниця. Підвищенні показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними ознаками та симптомами. Після зменшення дози перерви в застосуванні препарату або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або приблизно цих рівнів без залишкових явищ. 18 з 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

Перед тим як розпочинати терапію аторвастатином, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, що приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування аторвастатином негайно припиніть 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.

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирникових та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не пошкоджує наднирниковий 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 в передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам з нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки.

При post-hoc аналізі дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) Запобігання інсульту шляхом різкого зменшення рівнів холестерину), під час якого аторвастатин у дозі 80 мг на противагу з плацебо застосовували у 4 731 пацієнтів 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, що отримували аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з групою плацебо (55 випадків, 2,3 % у групі аторвастатину порівняно з 33 випадками, 1,4 % у групі плацебо, $OR: 1,68, 95 \% ДІ: 1,09, 2,59; p=0,0168$). Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною в усіх групах лікування (17 та 18 для груп аторвастатину та плацебо відповідно). Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою в групі пацієнтів, що отримували аторвастатин (38, 1,6 %), порівняно з групою плацебо (16, 0,7 %). Деякі вихідні характеристики, в 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, що отримували аторвастатин (див. розділ «Побічні реакції»).

Серед 39 828 пацієнтів, які отримували аторвастатин в клінічних дослідженнях, 15 813 (40 %) пацієнтів були віком 65 років та старші, а 2 800 (7 %) пацієнтів були віком 75 років та старші. Не спостерігалось жодної загальної відмінності в безпечності та ефективності препарату між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами, так само як не було зареєстровано жодних відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами згідно іншого клінічного досвіду, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати аторвастатин людям літнього віку.

Печінкова недостатність.

Аторвастатин протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включно зі стійким підвищенням 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 фібрів на м'язи; - перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або вживанні великих кількостей алкоголю.

Для пацієнтів літнього віку (більше 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 (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування починати не слід.

Вимірювання рівня креатинінази.

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

Під час лікування.

Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У випадку 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 (або підозри 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 в плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СР3А4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фіброевої кислоти,

еритроміцином, ніацином та езетимібом 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 в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів HMG-CoA слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

Інтерстиціальна хвороба легенів.

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

Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів 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 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.

Аторвастатин протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні у вагітних жінок. Аторвастатин можна застосовувати у жінок дітородного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють, та були проінформовані про потенційні фактори ризику: Якщо жінка завагітніла в період лікування аторвастатином, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плоду та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату під час вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів під час вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз - це хронічний процес, а, отже, перерва в прийомі гіполіпідемічних препаратів під час вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину під час вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції до статинів. При проспективному спостереженні приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися іншими препаратами групи статинів, частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних смертей/мертвонароджень не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Однак, це дослідження могло тільки виключити 3-4-кратне підвищення ризику вроджених аномалій розвитку плода порівняно з фоновою частотою. У 89 % цих випадків лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час першого триместру після виявлення вагітності.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає аторвастатин у жіноче грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає в жіноче грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні викликати серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному вигодуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю своїх немовлят (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) та змішана дисліпідемія (тип ІІа та ІІЬ за класифікацією Фредріксона)

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, що потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон аторвастатину знаходиться у межах від 10 до 80 мг один раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози аторвастатину мають бути підібрані індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози аторвастатину слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років). Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої цілі лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія.

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок.

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

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

Слід уникати лікування аторвастатином у пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, що приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. У пацієнтів, що приймають кларитроміцин, ітраконазол або у пацієнтів з ВІЛ,

що приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу аторвастатину слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину. У пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Діти.

Безпечність та ефективність препарату у пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією було досліджено в контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до пацієнтів, що отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату більші за 20 мг. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на довжину менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування аторвастатином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Застосування в окремих групах пацієнтів»). Аторвастатин не досліджувався в контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів молодше 10 років.

Клінічна ефективність препарату в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року була оцінена в неконтрольованому дослідженні у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку. (див. розділ «Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія»).

Передозування. Специфічного лікування передозування аторвастатином немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та за необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного підсилення кліренсу препарату за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

П'ять найбільш поширених небажаних реакцій у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою вищою, ніж у групі плацебо, були: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %). У пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином в плацебо-контрольованих дослідженнях (n=8755), найчастіше спостерігалися такі небажані реакції (частота випадків 2 % або більше та вище ніж плацебо), незалежно від причинного зв'язку: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %). У таблиці 4 підсумовується частота клінічних небажаних реакцій, незалежно від причинного зв'язку, зареєстрованих у 2 % пацієнтів або більше та з частотою, вищою ніж у групах плацебо, у пацієнтів, що отримували лікування аторвастатином (n=8755), за даними 17 плацебо-контрольованих досліджень.

Таблиця 4. Клінічні небажані реакції, що виникали у 2 % пацієнтів та більше, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатину, та з частотою, вищою ніж плацебо, незалежно від причинного зв'язку (% пацієнтів).
--

Небажана реакція*	Будь-яка доза N=8755	10 мг N=3908	20 мг N=188	40 мг N=604	80 мг N=4055	Плацебо N=7311
Назофарингіт	8,3	12,9	5,3	7,0	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	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Інфекція сечовивідних шляхів	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Диспепсія	4,7	5,9	3,2	6,0	3,3	4,3
Нудота	4,0	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	3,0
Міалгія	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Безсоння	3,0	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 плацебо

До інших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час плацебо-контрольованих досліджень, належать: загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

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

порушення з боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шийі, набрякання суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);

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

порушення з боку нервової системи: кошмарні сновидіння;

порушення з боку дихальної системи: носова кровотеча;

порушення 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;

порушення з боку сечостатевої системи: лейкоцитозурия;

розлади репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Частоту виникнення побічних реакцій визначали таким чином: часті (> 1/100, < 1/10); нечасті (> 1/1 000, < 1/100); рідкісні (> 1/10 000, < 1/1 000); надзвичайно рідкісні (< 1/10 000).

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

Порушення функції шлунково-кишкового тракту: часті: запор; нечасті: панкреатит.

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

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

Порушення 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.

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

Розлади системи крові та лімфатичної системи: рідкісні: тромбоцитопенія.

Розлади імунної системи: часті: алергічні реакції; надзвичайно рідкісні: анафілаксія; нечасті: затьмарення зору.

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 (перевищення верхньої межі норми більш ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів. У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності креатинкінази сироватки, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази у ході клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігались 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.

Досвід постреєстраційного застосування.

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

До небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням аторвастатином, зареєстрованих незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать такі реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (в тому числі ексудативна багатоформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит. Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»). Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Звіти загалом не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та ці прояви були оборотними після припинення прийому статинів, з різним часом до початку прояву симптому (від 1 дня до декількох 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 повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції

Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

Порушення функції імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (в тому числі анафілактичний шок).

Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

Порушення функції нервової системи: гіпестезія, дисгевзія, головний біль.

Розлади шлунково-кишкового тракту: часті: біль у шлунку.

Порушення функції органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

Шкіра та підшкірна тканина: кропив'янка.

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

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

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

Інші побічні реакції

Загальні порушення: набряк обличчя, лихоманка, ригідність шиї, фоточутливість, генералізовані набряки.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, гастроентерит, підвищення активності печінкових ферментів, коліт, блювання, гастрит, сухість у роті, ректальна кровотеча, езофагіт, глосит, виразки у ротовій порожнині, підвищений апетит, стоматит, біліарний біль, хейліт, виразка дванадцятипалої кишки, дисфагія, ентерит, мелена, кровоточивість ясен, виразка шлунка, тенезми, виразковий стоматит, холестатична жовтяниця.

З боку респіраторної системи: бронхіт, риніт, пневмонія, задишка, астма.

З боку нервової системи: сонливість, емоційна лабільність, порушення координації, кривошия, параліч обличчя, гіперкінезія, гіперестезія, гіпертонія.

З боку опорно-рухового апарату: артрит, судоми ніг, бурсит, тендосиновіт, міастенія, контрактура сухожилка.

З боку шкіри та підшкірних тканин: контактний дерматит, сухість шкіри, потовиділення, вугрі, екзема, себорея, виразки на шкірі.

З боку сечовивідної та статеві системи: інфекції сечовивідного тракту, часті сечовипускання, цистит, гематурія, дизурія, камені в нирках, ніктурія, епідидиміт, фіброзно-кистозна мастопатія, вагінальні кровотечі, альбумінурія, збільшення молочних залоз, метрорагія, нефрит, нетримання сечі, затримка сечі, порушення еякуляції, маткові кровотечі.

З боку репродуктивної системи: імпотенція, зниження лібідо.

З боку органів відчуттів: амбліопія, сухість очей, порушення рефракції, крововилив в око, глухота, глаукома, паросмія, порушення смаку.

З боку серцево-судинної системи: серцебиття, розширення судин, втрата свідомості, мігрень, постуральна гіпотензія, аритмія, стенокардія, гіпертензія.

З боку метаболізму та харчування: збільшення рівня креатинфосфокінази, подагра.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: синці, анемія, лімфаденопатія, петехії.

Діти (віком 10-17 років).

Під час 26-тижневого контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій(=140, 31 % жіночої статі; 92 % представників європеїдної раси, 1,6 % представників негроїдної раси, 1,6 % представників монголоїдної раси та 4,8 % представників інших етнічних груп), профіль безпечності 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.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. с. Кхол, Налагар Роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, Індія Village Khol, Nalagarh Road, Baddi, Distr. Solan, Himachal Pradesh, India