

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

**ЕТСЕТ<sup>®</sup>**  
**(АТСАТ<sup>®</sup>)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію еквівалентно аторвастатину 10 мг або 20 мг;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору з написом «10» або «20» з одного боку.

### **Фармакотерапевтична група.**

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

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Етсет<sup>®</sup> являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський препарат. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктази. Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в 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 для транспортування у периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії 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, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

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

Є дані, що підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Відомо, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотньо пропорційно до рівня 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 аполіпопротеїну А-І. 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, у 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 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»).

Крім впливу на ліпіди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. Він пригнічує синтез ізопреноїдів – речовин, які діють як фактори росту на проліферацію клітин гладких м'язів судин, зменшує в'язкість плазми та активність деяких факторів коагуляції та агрегації. Завдяки такій дії він покращує гемодинаміку і сприяє нормалізації процесів коагуляції крові. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази впливають на метаболізм макрофагів і таким чином пригнічують їх активацію, що зменшує ризик розриву атеросклеротичних бляшок.

*Фармакокінетика.*

#### Всмоктування.

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

#### Розподіл.

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

позапечінкового метаболізму, однак ця речовина, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального прийому препарату з сечею виділяється менш ніж 2 % дози.

#### Популяції хворих

*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 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 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 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.* Вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

*Печінкова недостатність.* Концентрації аторвастатину у плазмі помітно підвищені у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників  $C_{max}$  та AUC у 4 рази вищу 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»).

#### *Поліморфізм транспортного білка SLCO1B1.*

Поглинання печінкою всіх інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, включаючи аторвастатин, відбувається з участю транспортного білка OATP1B1. Пацієнти з поліморфізмом транспортного білка SLCO1B1 схильні до ризику збільшення вмісту аторвастатину в організмі, що може підвищити ризик розвитку рабдоміолізу. Поліморфізм гена, що кодує білок OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), асоціюється зі збільшенням експозиції (значення AUC) аторвастатину у 2,4 раза порівняно з відповідним показником у осіб, у яких даний генотип відсутній (521 TT). У таких пацієнтів також може спостерігатися генетично обумовлене порушення процесу поглинання аторвастатину печінкою. Можливі наслідки цього явища для ефективності лікування невідомі.

Таблиця 1. Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC <sup>&amp;</sup>	Зміна $C_{max}$ <sup>&amp;</sup>
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	□□□□□раза	□□□□□раза
#Типранавір 500 мг двічі на добу / ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	□□□□□раза	□□□□□раза
#Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	□□□□□раза	□□□□□раза
#, †Саквінавір 400 мг двічі на добу / ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 3,9 раза	□ 4,3 раза
#Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	□ 4,4 раза	□ 5,4 раза

#Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 3,4 раза	<input type="checkbox"/> 2,25 раза
#Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг РД	<input type="checkbox"/> 3,3 раза	<input type="checkbox"/> 20 %
#Фосампренавір 700 мг двічі на добу / ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 2,53 раза	<input type="checkbox"/> 2,84 раза
#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 2,3 раза	<input type="checkbox"/> 4,04 раза
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	<input type="checkbox"/> 74 %	<input type="checkbox"/> 2,2 раза
#Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 37 %	<input type="checkbox"/> 16 %
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 51 %	Без зміни
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 33 %	<input type="checkbox"/> 38 %
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 15 %	<input type="checkbox"/> 12 %
Циметидин 300 мг 1 раз на добу, 4 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	<input type="checkbox"/> Менше 1 %	<input type="checkbox"/> 11 %
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	<input type="checkbox"/> 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл 1 раз на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	<input type="checkbox"/> 33 %	<input type="checkbox"/> 34 %
Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	<input type="checkbox"/> 41 %	<input type="checkbox"/> 1 %
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 30 %	<input type="checkbox"/> 2,7 раза
#Рифампін 600 мг один раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 80 %	<input type="checkbox"/> 40 %
#Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 35 %	<input type="checkbox"/> Менше 1 %
#Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 3 %	<input type="checkbox"/> 2 %
#Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 2,3 раза	<input type="checkbox"/> 2,66 раза

& Дані, зазначені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто, однократний = без зміни). Дані, зазначені 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 АUC (до 2,5 раз) та/або C<sub>max</sub> (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).

\*\* Поодинокий зразок, взятий через 8-16 годин 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 у плазмі крові.

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

Таблиця 2. Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Зміна AUC	Зміна C <sub>max</sub>
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 кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Етсе® показаний для:

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

Для 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 Етсе® показаний для:

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Етсе® показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;

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

#### *Гіперліпідемія*

- 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 із 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 крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів із первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ 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.
- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та 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  $\geq$  190 мг/дл або
  - б) холестерин ЛПНЩ  $\geq$  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.**

- Захворювання печінки у гострій фазі яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.
- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

#### **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 СУР 3А4 (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІІ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

**Потужні інгібітори СУР 3А4.** Аторвастатин метаболізується цитохромом Р450 3А4. Одночасне застосування препарату Етсет® з потужними інгібіторами СУР 3А4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення 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 та інгібіторами протеаз ВІІ, 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 1).

Помірні інгібітори СУР3А4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) 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 чи верапамілу на аторвастатин не проводились. 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.

*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 (більш 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, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Етсет® 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 кількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому у пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування із препаратом Етсет®. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. У пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Етсет® не повинна перевищувати 20 мг та її слід застосовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза препарату Етсет® не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується ретельний клінічний моніторинг за пацієнтами.

*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, у пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза препарату Етсет® 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 підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Етсет® 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»).

*Гемфіброзил.* У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Етсет® 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, Етсет® 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 збільшуватися при застосуванні препарату у комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату Етсет® (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 препарату Етсет® 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 змінювалась.

#### *Колестипол*

Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного із 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) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину у клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендоване зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

#### *Езетиміб*

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

#### Фузидова кислота

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 рабдоміолізу). 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 норестерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає Етсет®.

*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 повідомлялося про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

Таблиця 3.

<b>Взаємодії лікарських засобів, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії /рабдоміолізу</b>	
Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину



Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір) Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі  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 у найменшій необхідній дозі.

### **Особливості застосування.**

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 препарату Етс<sup>®</sup> можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

#### *Скелетні м'язи*

Є 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 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 СYP3A4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ) підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Є 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 крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка. Можливість розвитку міопатії слід розглядати у 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 препарату Етс<sup>®</sup>. 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 фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у 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 препаратом Етсет<sup>®</sup> та похідних фіброєвої 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 розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Повідомлялося про випадки міопатії, у 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 препаратом Етсет® слід тимчасово припинити або повністю зупинити 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, 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. Після зменшення дози, перерви у застосуванні аторвастатину або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або приблизно цих рівнів без залишкових явищ.

Перед тим як розпочинати терапію препаратом Етсет®, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Є рідкісні 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 та /або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату Етсет® слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено інших етіологічних чинників ураження печінки, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

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

#### *Ендокринна функція*

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію надниркових та /або гонадних стероїдів. Аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує наднирковий резерв. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає та чи взагалі впливає, на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів 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*

Є клінічні дані про те, що при застосуванні аторвастатину у дозі 80 мг у 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 порівняно з групою плацебо. Підвищений ризик був особливо помітним у пацієнтів, які вже мали геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт на початку участі у дослідженні.

Для пацієнтів з геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом в анамнезі співвідношення ризиків та користі від прийому аторвастатину у дозі 80 мг не визначене, тому перш ніж розпочати лікування, слід уважно розглянути потенційний ризик геморагічного інсульту.

#### *Пацієнти старшого віку (понад 65 років)*

Не спостерігалася жодної загальної відмінності у безпечності та ефективності препарату між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Етсет® людям літнього віку.

#### *Печінкова недостатність*

Етсет® 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 фібратів 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 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 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 у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СYP3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом 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 випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 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.

### *Обмеження застосування*

Можливі наслідки застосування аторвастатину за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів є підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона) не досліджувалися.

*Допоміжні речовини.* Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Етсет® протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні у вагітних жінок. Етсет® можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють, та були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування препаратом Етсет® слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату у період вагітності. При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз – це хронічний процес, а, отже, перерва у прийомі гіполіпідемічних препаратів у період вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину у період вагітності не проводилось. Є рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції до статинів

### *Період годування груддю*

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

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

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

Рекомендована початкова доза препарату Етсет® становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Етсет® знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози препарату Етсет® мають бути підібрані індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Етсет® 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 препарату Етсет® становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (دوزи 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 препарату Етсет® для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Етсет® слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

### *Одночасна гіполіпідемічна терапія*

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

### *Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок*

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Етсет®; 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 препаратом Етсет® у пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Етсет® слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. У пацієнтів, які приймають кларитроміцин, ітраконазол або у пацієнтів з ВІЛ, які приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату Етсет® слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Етсет®. У пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом Етсет® слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Етсет® (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

### **Діти.**

Аторвастатин не досліджувався у контрольованих клінічних дослідженнях, які б включали пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.

Показано, що пацієнти віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримували лікування аторвастатином (دوزи до 20 мг), мали подібний профіль небажаних реакцій до пацієнтів, які отримували плацебо. Не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування препаратом Етсет® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Застосування в окремих групах пацієнтів»).

### **Передозування.**

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатину не існує. У випадках передозування препарату слід проводити симптоматичну і підтримуючу терапію у разі потреби. Слід проводити функціональні проби печінки та слідкувати за рівнем КК у сироватці крові. Оскільки Етсет® екстенсивно зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не може суттєво підвищити кліренс аторвастатину.

### **Побічні реакції.**

З боку психіки: депресія, порушення сну, включаючи безсоння і кошмарні сновидіння.

*З боку нервової системи:* головний біль, периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія, запаморочення, дисгевзія, когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів/вінсульта.

*З боку органів слуху та лабіринту:* шум у вухах, дзвін у вухах, втрата слуху.

*З боку органів зору:* затьмарення зору, нечіткість зору, порушення зору.

*З боку травного тракту:* диспепсія, нудота, блювання, відрижка, діарея, запор, метеоризм, біль у черевній порожнині, біль у верхній та нижній ділянках живота, біль у шлунку, шлунково-кишковий дискомфорт, панкреатит.

*З боку печінки та жовчного міхура:* гепатит, холестаза, холестатична жовтяниця, летальна та нелетальна печінкова недостатність.

*Метаболічні порушення:* гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія, збільшення маси тіла, цукровий діабет.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* міалгія, міопатія, міозит, судоми, м'язові спазми, слабкість м'язів, рабдоміоліз, артралгія, біль у суглобах, біль у спині, біль у кінцівках, м'язово-скелетний біль, біль у шийі, набрякання суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алопеція, свербіж, шкірні висипання, бульозні висипання (у тому числі мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз), кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

*З боку дихальної системи:* назофарингіт, носова кровотеча, інтерстиціальна хвороба легенів, біль у горлі та гортані.

*Порушення з боку сечостатевої системи:* інфекція сечовивідних шляхів, лейкоцитурія.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення:* відчуття нездужання, астенія, пірексія, біль у грудях, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, пропасниця.

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

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

*Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур:* розрив сухожилля.

*Інфекції та інвазії:* інфекції.

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* підвищення рівня трансаміназ та печінкових ферментів, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази в крові.

*Діти (віком 10-17 років)*

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів співставні з такими у дорослих. Досвід щодо безпеки довготривалого застосування аторвастатину дітям на даний час обмежений.

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

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

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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