

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування лікарського засобу

АСТИН
(ASTIN)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

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

допоміжні речовини: кальцію карбонат, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат, натрію гідрокарбонат, гіпромелоза, поліетиленгліколь 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 10 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору, круглі, двоопуклі;

таблетки 20 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору, круглі, двоопуклі, з розподільчою рискою 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.

Аторвастатин – гіполіпідемічний засіб, селективний конкурентний інгібітор ГМГ КоА-редуктази.

Ефективніший, ніж інші групи статинів. У пацієнтів із гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією ефективно знижує рівні загального холестерину (на 30-46 %), холестерину ЛПНЩ (на 41-61 %), тригліцеридів (на 14-33 %), аполіпротеїну В (на 34-50 %) у сироватці крові, сприяє підвищенню рівня холестерину ЛПВЩ (ліпопротеїди високої щільності) та аполіпопротеїну А-1. Ці результати реєструються у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінозалежним цукровим діабетом.

Чисельні 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 летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотно пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Первинний терапевтичний ефект зазвичай відзначається протягом 2 тижнів від початку лікування, максимальний – через 4 тижні, який зберігається при постійній підтримуючій терапії. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ значною мірою залежить від дози препарату, ніж від його системної концентрації.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо аторвастатин швидко абсорбується у травному тракті, ступінь абсорбції зростає пропорційно до прийнятої дози. Максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) досягається через 1-2 години. Абсолютна біодоступність низька (приблизно 14 %), системна біодоступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Застосування препарату разом з їжею знижує швидкість та ступінь абсорбції аторвастатину приблизно на 25 % та 9 % відповідно, однак це суттєво не впливає на вираженість його гіполіпідемічної дії. Не менше 98 % аторвастатину зв'язується з білками плазми крові. *Метаболізм.* Аторвастатин метаболізується цитохромом Р450 3А4 до активних орто- та парагідроксильованих метаболітів, з якими пов'язано приблизно 70 % його фармакологічної активності.

Виведення. Аторвастатин та його метаболіти виводяться в основному з жовчю; менше 2 % – виводиться з сечею. Період напіввиведення аторвастатину – приблизно 14 годин, однак період напіввиведення інгібуючого ефекту щодо ГМГ-КоА-редуктази становить 20-30 годин завдяки дії активних метаболітів.

Гіполіпідемічні ефекти аторвастатину суттєво не відрізняються у пацієнтів різних вікових груп,

незважаючи на те, що при прийомі в рівних дозах його максимальні концентрації та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) у здорових добровольців старшої вікової групи (понад 65 років) вищі, ніж у молодих пацієнтів. У жінок максимальна концентрація аторвастатину у плазмі крові приблизно на 20 % вища, а значення AUC – на 10 % нижче, ніж у чоловіків, однак різниці у дії на ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ при лікуванні аторвастатином пацієнтів обох статей не виявлено. При захворюванні нирок ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ у плазмі крові під дією аторвастатину не змінюється, що не потребує корекції дози для таких хворих. Гемодіаліз, швидше за все, немає суттєвого стимулюючого впливу на кліренс аторвастатину, оскільки препарат значною мірою зв'язується з білками плазми. Концентрація аторвастатину у плазмі крові може різко (у 4-16 разів) підвищуватися у пацієнтів з цирозом та деякими іншими тяжкими захворюваннями печінки.

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, Астин показаний для:

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

Для пацієнтів з 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 Астин показаний для:

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Астин 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, аполіпропротеїну 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 Іб 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 з 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 ЛПНЩі аполіпропротеїну В у хлопчиків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років із 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.

Астин протипоказаний пацієнтам при гіперчутливості до будь-якого компонента препарату, при захворюваннях печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в три чи більше разів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА редуктази підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, фібратів, нікотинової кислоти або інгібіторів цитохрому P450 3A4 (наприклад, еритроміцину, азольних протигрибкових препаратів).

Інгібітори цитохрому P450 3A4.

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з інгібіторами цитохрому P450 3A4 може призводити до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Сила взаємодії та потенціювання ефекту залежить від варіабельності дії на цитохром P450 3A4.

Інгібітори перенесення

Аторвастатин та метаболіти аторвастатину є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Одночасне застосування 10 мг аторвастатину та циклоспорину (5,2 мг/кг на добу) призводить до підвищення експозиції до аторвастатину у 7,7 раза. Слід уникати одночасного застосування Астину та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Еритроміцин/klarитроміцин

При одночасному застосуванні аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або klarитроміцину (500 мг двічі на добу), які є інгібіторами цитохрому P450 3A4, підвищується концентрація аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Внаслідок одночасного застосування аторвастатину та інгібіторів протеази, загальновідомих інгібіторів цитохрому P450 3A4, концентрація аторвастатину у плазмі крові підвищується.

Дилтіазему гідрохлорид

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

Гемфіброзил. У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Астин 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, Астин 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 Астин (див. розділ «Особливості застосування»).

Циметидин

Ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Ітраконазол

Одночасне застосування аторвастатину (20 та 40 мг) та ітраконазолу (200 мг) супроводжувалося підвищенням показника AUC аторвастатину.

Грейпфрутовий сік

Містить один або більше компонентів, що інгибують CYP 3A4 і можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові, особливо при споживанні соку понад 1,2 л/добу.

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.

Одночасне призначення аторвастатину та індукторів цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавірензу, рифампіну) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Беручи до уваги подвійний механізм дії рифампіну (індукція цитохрому P450 3A4 та інгібування ферменту-переносника OATP1B1 у печінці), рекомендовано призначати аторвастатин одночасно з рифампіном, оскільки прийом аторвастатину після прийому рифампіну призводить до зниження рівня аторвастатину у плазмі крові.

Антациди

Одночасне пероральне призначення аторвастатину та пероральної суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням рівнів аторвастатину у плазмі на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Антипірин

Внаслідок того, що аторвастатин не впливає на фармакокінетику антипірину, можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, що засвоюються тими ж цитохромними ізоферментами, вважається малоймовірною.

Колестипол

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

Фузидова кислота

Досліджень взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводили. 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

Багаторазовий одночасний прийом дигоксину та 10 мг аторвастатину не супроводжувався підвищенням рівноважної концентрації дигоксину у плазмі крові. Водночас застосування дигоксину та 80 мг аторвастатину призвело до підвищення концентрації дигоксину приблизно на 20 %. Пацієнтам, які приймають дигоксин, необхідно перебувати під відповідним наглядом.

Азитроміцин

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

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування аторвастатину та пероральних контрацептивів, до складу яких входить норетистерон та етинілестрадіол, супроводжувалося підвищенням показників AUC для цих компонентів відповідно на 30 % та 20 %. Цей факт підвищення необхідно враховувати при виборі перорального контрацептива для жінок, які приймають аторвастатин.

Варфарин

Клінічно значущої взаємодії аторвастатину з варфарином не виявлено.

Амлодипін

У здорових осіб одночасне застосування 80 мг аторвастатину та 10 мг амлодипіну супроводжувалося підвищенням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 18 % і не мало клінічного значення.

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

Інгібітори транспортних білків

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

Езетиміб

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

Інші лікарські засоби

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

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

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. 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 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 Астин. 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 телапівіру, 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 Астин 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 та інші види взаємодій»). 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 та інші види взаємодій»).

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

Порушення функції печінки

Перед тим як розпочинати терапію препаратом Астин, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Надходили рідкісні постстресстраційні 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 Астин слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Астин слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Астин 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 у сироватці крові натщесерце при застосуванні інгібіторів ГМГ- КоА-редуктази.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирковозалозних та/або гонадних стероїдів. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає, та й 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 ендogenousних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам з нещодавними випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки
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 у групі пацієнтів, які 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; СР: 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 у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (38, 1,6 %), порівняно з групою плацебо (16, 0,7 %). Деякі початкові характеристики, у тому числі наявність випадків геморагічного та лакунарного інсульту під час включення до дослідження, були пов'язані з вищою частотою випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (див. розділ «Побічні реакції»).

Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Астин людям літнього віку.

Печінкова недостатність

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

До початку лікування

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

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

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

Підвищення рівня препарату у плазмі крові, можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим 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 креатинінази

Рівень креатинінази 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 СУР3А4 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 гемфіброзілом 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 СУР3А4 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.

Наповнювачі

До складу препарату Астин входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. 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 декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Астин можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування

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

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Вагітність.

Астин протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. Астин можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють та вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування препаратом Астин, 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 проводили. 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 загибелів плоду/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 I триместру після виявлення вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського препарату цього класу проникає у грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, 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) і змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона).

Рекомендована початкова доза Астину становить 10 мг 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 знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Астин слід приймати 1 раз на добу, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Стартову і підтримуючу дози підбирати індивідуально. Через 2-4 тижні лікування та/або після титрування дози Астину необхідно перевірити рівень ліпопротеїдів і, залежно від результатів аналізу, відповідно відкоригувати дозування препарату.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у педіатричній практиці (10-17- річні пацієнти).

Рекомендовано призначати Астин у початковій дозі по 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу (дози, що перевищують 20 мг, не вивчали у пацієнтів цієї вікової групи). Дозу визначити індивідуально, залежно від мети лікування. Через кожні 4 тижні чи більше необхідно коригувати дозу препарату.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Доза препарату Астин для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Астин слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

Астин 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 та інші види взаємодій»).

Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Астин; отже, коригування дози препарату для 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 Астин пацієнтам, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Астин 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 Астин слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Астин. У пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом Астин слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Астин (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Контрольованих клінічних досліджень аторвастатину у пацієнтів віком до 10 років з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією не проводили. Дітям віком від 10 років застосовують за показаннями, зазначеними у розділі «Показання».

Передозування.

Специфічного лікування при передозуванні Астину не існує. У випадках передозування препарату при потребі проводити симптоматичну і підтримуючу терапію. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу препарату Астин за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

У зв'язку з тим, що клінічні дослідження проводяться в умовах, які коливаються у широких межах, частоту виникнення небажаних реакцій, що спостерігаються під час клінічних досліджень лікарського препарату, не можна безпосередньо порівнювати з показниками, отриманими під час клінічних досліджень іншого препарату, та вони можуть не відображати показники частоти, що спостерігається у клінічній практиці.

У таблиці 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, за даними 17 плацебо-контрольованих досліджень.

Небажана реакція*	Будь-яка доза N=8755	10 мг N=3908	20 мг N=188	40 мг N=604	80 мг N=4055	Плацебо N=7311
Назофарингіт	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгія	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Діарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Біль у кінцівках	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Інфекція сечовивідних шляхів	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
Диспепсія	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Нудота	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
М'язово-скелетний біль	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
М'язові спазми	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Міалгія	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Безсоння	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Фаринголарингеальний біль	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

* Небажана реакція > 2 % у будь-якій дозі більше ніж плацебо

До інших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час плацебо-контрольованих досліджень, належать:

загальні порушення: відчуття нездужання, пірексія;

з боку травної системи: шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм, гепатит, холестаза;
з боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);
з боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, гіперглікемія;
з боку нервової системи: кошмарні сновидіння;
з боку дихальної системи: носова кровотеча;
з боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка;
з боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору;
з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах;
з боку сечостатевої системи: лейкоцитоурія;
з боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: запор; нечасто: панкреатит, блювання.

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

Загальні порушення: нечасто: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, підвищення стомлюваності.

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

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

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

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

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

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

З боку органів зору: нечасто: затуманення зору.

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

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ сироватки крові. Ці зміни зазвичай були слабо вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Клінічно значуще підвищення активності трансаміназ сироватки крові (перевищення верхньої межі норми більш ніж у 3 рази) спостерігали у 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 крові, 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, спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

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

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

Протягом постреєстраційного застосування препарату 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, зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна багатоформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія та панкреатит.

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

Находили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (наприклад втрата пам'яті, безпам'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 кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

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

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

З боку функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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

З боку метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку функції органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка.

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

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

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

Діти (віком 10-17 років)

У пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися побічні реакції, подібні до тих, що спостерігались у пацієнтів, які отримували плацебо. Найпоширенішими побічними ефектами, що спостерігались в обох групах, не беручи уваги причинний зв'язок, були інфекції.

Термін придатності. 3 роки.

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

У недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мікро Лабс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

92, Сіпкот Індастріал Комплекс, Хосур, Таміл Наду, ІН-635 126, Індія.