

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЕТСЕТ
(ATSAT)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію карбонат, повідон К30, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття Opadry 03F84827 рожевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

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

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

Клінічні характеристики.**Показання.**

Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛНЩ), аполіпопротеїну Б, тригліцеридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності (Х-ЛВЩ) у хворих із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип Іа та Ів), підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (Фредриксонівський тип ІV) та хворих із дисбеталіпопротеїнемією (Фредриксонівський тип ІІІ) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту.

Для зниження рівня загального холестерину та Х-ЛНЩ у хворих з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, коли дієта й інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту.

Пацієнтам без клінічних проявів серцево-судинних захворювань, з наявністю або відсутністю дисліпідемії, але які мають кілька факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність у сімейному анамнезі інформації про захворювання на серцево-судинні хвороби в молодому віці з метою:

- зниження ризику фатальних проявів ішемічної хвороби серця і нефатального інфаркту міокарда;
- зниження ризику виникнення інсульту;
- зниження ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедур реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для:

- зниження ризику розвитку нефатального інфаркту міокарда;
- зниження ризику розвитку фатального та нефатального інсульту;
- зниження ризику при проведенні процедур реваскуляризації;
- зниження ризику госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності;
- зниження ризику виникнення стенокардії.

Діти (10 - 17 років)

Етсет призначають як доповнення до дієти для зниження рівня загального холестерину, Х-ЛНЩ та аполіпопротеїну Б у хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період, віком від 10 до 17 років із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, навіть за умови дотримання адекватної дієти, якщо:

а) рівень Х-ЛНЩ залишається ≥ 190 мг/дл або

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

б) рівень Х-ЛНЩ залишається ≥ 160 мг/дл та:

у сімейному анамнезі має місце виникнення серцево-судинних захворювань у молодому віці;

у хворих дітей має місце два чи більше інших факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в три чи більше разів, а також вагітним, жінкам, які годують груддю, або жінкам дітородного віку, які не використовують ефективні методи контрацепції.

Етсет може бути призначений жінкам дітородного віку лише тоді, коли можливість завагітніти малоймовірна і вони були поінформовані про потенційні небажані наслідки для плода.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії препаратом Етсет слід здійснити пробу контролювати рівень гіперхолестеринемії за допомогою відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням і провести лікування інших супутніх захворювань. Під час лікування препаратом Етсет пацієнтам слід дотримуватися стандартної холестерин-знижуючої дієти. Препарат призначають у дозі 10 - 80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкова і підтримуюча дози повинні підбиратися індивідуально, відповідно до вихідного значення рівня Х-ЛНЩ, мети лікування та від чутливості пацієнта до препарату. Через 2 - 4 тижні після початку лікування та/або після титрування дози препарату Етсет необхідно перевірити рівень ліпопротеїдів і, залежно від результатів аналізу, відповідно відкоригувати дозування препарату.

Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) гіперліпідемія. У більшості пацієнтів ефективною є доза 10 мг на добу. Терапевтичний ефект досягається протягом 2 тижнів, максимальний терапевтичний ефект – протягом 4 тижнів. Ефект підтримується протягом тривалого лікування.

Гомозиготна родинна гіперхолестеринемія. У більшості пацієнтів із гомозиготною родинною гіперхолестеринемією результат досягається внаслідок застосування 80 мг аторвастатину 1 раз на добу, що забезпечує зниження рівня Х-ЛНЩ більше ніж на 15 % (18 - 45 %).

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія в педіатричній практиці (10 - 17-річні пацієнти). Рекомендовано призначати Етсет 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 вивчалися у пацієнтів цієї вікової групи). Доза визначається індивідуально, залежно від мети лікування. Через кожні 4 тижні чи більше необхідно коригувати дозу препарату.

Застосування для лікування пацієнтів із печінковою недостатністю.

Див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Застосування для лікування пацієнтів із нирковою недостатністю. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину чи зниження рівня Х-ЛНЩ у плазмі крові. Отже, немає потреби в корекції дози.

Застосування для лікування літніх пацієнтів. Різниця в безпеці, ефективності чи досягненні мети в лікуванні гіперхолестеринемії у літніх пацієнтів та пацієнтів інших вікових груп немає.

Застосування у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Якщо є необхідність одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину, доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ «Особливості застосування» – дія на скелетні м'язи та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» – Інгібітори перенесення).

Побічні реакції.

Аторвастатин зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові.

Найчастіші побічні ефекти, асоційовані з прийомом аторвастатину:

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

порушення психіки: безсоння;

порушення функції нервової системи: головний біль;

порушення функції травного тракту: нудота, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, запор, метеоризм;

порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія;

загальні порушення: астенія.

Також можливі:

порушення метаболізму та харчування: гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія;

порушення функції нервової системи: периферична невропатія, парестезія;

порушення функції травного тракту: панкреатит, блювання;

порушення функції печінки та жовчного міхура: гепатит, холестатична жовтяниця;

порушення скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міопатія, міозит, судоми;

шкіра та сполучна тканина: алопеція, свербіж, висипи;

порушення функції репродуктивної системи: імпотенція.

Найпоширеніші побічні ефекти:

порушення функції кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія;

порушення функції імунної системи: алергічні реакції (в тому числі анафілактичний шок); ушкодження,

отруєння та ускладнення процедур: розрив сухожилля;

порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла;

порушення функції нервової системи: гіпестезія, амнезія, запаморочення, дисгевзія;

порушення функції органів слуху та лабіринту: шум у вухах;

шкіра та підшкірна тканина: синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ексудативна мультиформна еритема, бульозні висипи, кропив'янка;

порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: рабдоміоліз, артралгія, біль у спині;

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

Передозування.

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатину не існує. У випадках передозування препарату при потребі проводять симптоматичну і підтримуючу терапію. Оскільки аторвастатин екстенсивно зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не може суттєво підвищити кліренс аторвастатину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні користуватися ефективними методами контрацепції. Етсет призначають жінкам репродуктивного віку тільки у тому випадку, коли ймовірність завагітніти дуже низька і пацієнтка поінформована щодо потенційного ризику для плода.

Препарат протипоказаний у період годування груддю. Не відомо, чи даний препарат екскретується в грудне молоко. Оскільки існує потенційний ризик розвитку побічних ефектів у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінки, які приймають Етсет, повинні припинити годування груддю.

Діти.

Контрольовані клінічні дослідження аторвастатину у пацієнтів віком до 10 років із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією не проводились.

Особливості застосування.

Вплив на печінку. Як і при застосуванні інших гіполіпопротеїнемічних засобів цього ж класу, при лікуванні аторвастатином може відбуватися помірне підвищення активності трансаміназ сироватки крові (втричі більше, ніж верхній рівень норми – ВРН). Функція печінки контролювалася на пре- і постмаркетингових стадіях дослідження застосування аторвастатину в дозах 10, 20, 40 і 80 мг.

Персистуюче збільшення активності трансаміназ (втричі більше, ніж ВРН у 2 чи більше випадках) спостерігалось в 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин протягом цих досліджень. Межі цих відхилень становили 0,2, 0,2, 0,6 і 2,3 % при застосуванні 10, 20, 40 і 80 мг препарату відповідно. Збільшення активності трансаміназ не супроводжувалося жовтяницею чи іншими клінічними проявами. Якщо дозу аторвастатину зменшували, робили перерву або припиняли лікування, рівень трансаміназ нормалізувався. Більшість пацієнтів продовжували лікування меншими дозами аторвастатину без негативних наслідків.

Функція печінки повинна визначатися перед початком лікування і періодично контролюватися протягом курсу лікування. Пацієнтам, у яких виникають прояви порушення функції печінки, слід визначити показники її функції. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення активності трансаміназ, повинні перебувати під спостереженням аж до нормалізації показників. У випадку більш як триразового зростання активності АлАТ або АсАТ понад норму дозу аторвастатину слід зменшити або припинити лікування. Аторвастатин здатний спричинити підвищення активності трансаміназ.

Етсет слід призначати з обережністю пацієнтам, які вживають алкоголь і/або мають захворювання печінки в анамнезі. Хвороби печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ із незрозумілих причин є протипоказанням для призначення препарату Етсет .

Вплив на скелетні м'язи. Під час лікування препаратом у пацієнтів може спостерігатися міопатія. Під міопатією слід розуміти біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні зі зростанням рівня креатинфосфокінази (КФК) у 10 разів понад ВРН. Імовірність виникнення цього стану слід припустити у пацієнтів з дифузною міалгією, болючістю або слабкістю м'язів і/або суттєвим збільшенням рівня креатинфосфокінази. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю в м'язах і слабкість м'язів, інколи з неміччю чи підвищенням температури. У випадках підвищення рівня КФК чи уточненого або ймовірного діагнозу міопатії лікування препаратом слід припинити. Ризик виникнення міопатії під час лікування препаратами цієї групи збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фібринової кислоти, еритроміцину, ніацину або азолових протигрибкових засобів. Більшість цих засобів пригнічують метаболізм цитохрому P₄₅₀ 3A4 та/або розподіл препарату в організмі. Етсет біотрансформується, в першу чергу, за допомогою ферменту печінки СYP 3A4. Лікарі, які призначають Етсет у комбінації з похідними фібринової кислоти, еритроміцином, імуносупресорами або азоловими протигрибковими засобами або гіполіпопротеїнемічними дозами ніацину, повинні зважувати можливі позитивні результати та шкідливі наслідки і спостерігати за пацієнтами з метою виявлення таких проявів, як біль у м'язах і слабкість м'язів, особливо у перші місяці лікування та після підвищення дози одного з цих препаратів. Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту недостатньо для вчасного діагностування тяжкої міопатії. Етсет може спричинити зростання рівня КФК.

При лікуванні препаратом Етсет , як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігалися випадки рабдоміолізу в поєднанні з вторинною нирковою недостатністю, що спричиняється міоглобінурією. Терапію аторвастатином слід перервати або припинити у випадку тяжкого стану пацієнта при підозрі, що ці зміни спричинені міопатією, або за наявності факторів ризику розвитку вторинної ниркової недостатності при рабдоміолізі (наприклад, тяжка гостра інфекція, артеріальна гіпотензія, серйозні хірургічні втручання, травма, тяжкі ендокринні, метаболічні або електролітні порушення і неконтрольовані судоми).

Нетривале припинення прийому препарату Етсет не несе безпосередньої загрози. Якщо лікування припинили на більш тривалий проміжок часу, може прогресувати судинне захворювання через накопичення жирів у стінках судин (атеросклероз) і може виникнути ризик рецидиву серцево-судинного захворювання.

Препарат містить лактозу, що треба враховувати хворим зі спадковою непереносимістю лактози.

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

Невідомо.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, фібрів, 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 в 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 разу.

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 в плазмі крові.

Інгібітори протеази

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

Дилтіазему гідрохлорид

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

Циметидин

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

Ітраконазол

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

Грейпфрутовий сік

Містить один чи більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 і можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, особливо при споживанні соку більше 1,2 л/добу.

Індуктори цитохрому P₄₅₀ 3A4

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

Антациди

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

Антипірин

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

Колестипол

Концентрація аторвастатину в плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному

призначенні аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих препаратів окремо.

Дигоксин

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

Азитроміцин

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

Пероральні контрацептиви

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

Варфарин

Клінічно значимої взаємодії аторвастатину з варфарином не виявлено.

Амлодипін

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

Інші лікарські засоби

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естрогензамісної терапії не супроводжувалось клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Аторвастатин – гіполіпідемічний засіб, селективний конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Ефективніший, ніж інші групи статинів. У пацієнтів з гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією ефективно знижує рівні загального холестерину (на 30 - 46 %), холестерину ЛПНЩ (на 41 - 61 %), тригліцеридів (на 14 - 33 %), аполіпопротеїну В (на 34 - 50 %) у сироватці крові, сприяє підвищенню рівнів холестерину ЛПВЩ (ліпопротеїди високої щільності) і аполіпопротеїну А-1. Внаслідок цього знижується ризик серцево-судинних захворювань та фатальних випадків, пов'язаних із цими захворюваннями. Можливе також застосування препарату для пацієнтів з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, при якій інші гіполіпідемічні препарати малоефективні.

Первинний терапевтичний ефект звичайно відмічається 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 прийнятій дозі. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 1 - 2 години. Абсолютна біодоступність низька (приблизно 12 %), системна доступність 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. Ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ не залежить від часу застосування протягом доби, хоча прийом аторвастатину у ранкові години забезпечує в плазмі крові більш високу його концентрацію. Не менше 98 % аторвастатину зв'язується з білками плазми крові. Згідно з експериментальними даними, аторвастатин виділяється в грудне молоко.

Аторвастатин метаболізується цитохромом P₄₅₀3A4 до активних орто- та парагідроксильованих метаболітів, з якими пов'язано приблизно 70 % його фармакологічної активності. Аторвастатин та

його метаболіти виводяться, в основному, з жовчю; менше 2 % – виводиться із 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 C_{max} та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) у здорових добровольців старшої вікової групи (понад 65 років) вище, ніж у молодих пацієнтів. У жінок максимальна концентрація аторвастатину в 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 захворюваннях нирок ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ в плазмі під дією аторвастатину не змінюється, що не потребує корекції дози для таких хворих. Гемодіаліз, швидше за все, не має суттєвого стимулювального впливу на кліренс аторвастатину, оскільки препарат значною мірою зв'язується з білками плазми. Концентрація аторвастатину в плазмі крові може різко (у 4 - 16 разів) підвищуватися у пацієнтів з цирозом та деякими іншими тяжкими захворюваннями печінки.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістерах; по 2 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД.

Місцезнаходження.

СП 289 (А), РІККО ІНДЛ.АРЕА, ЧОПАНКИ, БХІВАДІ (Радж.), Індія.