

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІМІСТИН 10
ЛІМІСТИН 20
ЛІМІСТИН 40

(LIMISTIN 10
LIMISTIN 20
LIMISTIN 40)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію у перерахуванні на аторвастатин 10 мг або 20 мг або 40 мг;
допоміжні речовини: кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; гідроксипропілметилцелюлоза; пропіленгліколь; поліетиленгліколь-6000; тальк; титану діоксид (Е 171) - таблетки по 10 мг та 20 мг; кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; кроповідон; натрію лаурилсульфат; гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь-6000; тальк; титану діоксид(Е 171) - таблетки по 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

- білого або майже білого кольору капсулоподібні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку (таблетки по 10 мг та 20 мг);
- білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою (таблетки по 40 мг).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Селективний конкурентний інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А на мевалонову кислоту, яка є попередником стеролів, включаючи холестерин. Аторвастатин знижує рівень холестерину і ліпопротеїдів у плазмі крові за рахунок пригнічення 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази і синтезу холестерину у печінці, а також збільшення кількості рецепторів ліпопротеїдів низької щільності на поверхні гепатоцитів, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ліпопротеїдів низької щільності. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, аполіпротеїну В і тригліцеридів, спричиняє підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та аполіпопротеїну А. Ці результати реєструються у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих на інсулінозалежний цукровий діабет.

Фармакокінетика.

Аторвастатин швидко всмоктується після внутрішнього прийому; максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години. Ступінь всмоктування підвищується пропорційно до дози аторвастатину. Біодоступність препарату становить 95-99 %. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 14 %, а системна доступність інгібуючої активності щод β -гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази – майже 30 %. Низька системна біодоступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або біотрансформацією при первинному проходженні через печінку. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Аторвастатин зв'язується з білками плазми крові більш ніж на 98 %, біотрансформується під дією цитохрому P450 3 A4 з утворенням орто- і парагідроксилірованих похідних і різних продуктів β -окиснення. Ефект аторвастатину відносно 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів. Препарат виводиться з жовчю після печінкової та/або позапечінкової біотрансформації. Препарат не піддається вираженій кишково-печінковій рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину становить майже 14 годин. Інгібуюча активність відносно 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази триває близько 20-30 годин завдяки наявності активних метаболітів. Дані з фармакокінетики препарату у дітей відсутні.

Таблиця 1. Вплив одночасно застосовуваних препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC &	Зміна C _{max} &
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 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 (разова доза)	□□□□□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	□ 3,4 раза	□ 2,25 раза
#Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг РД	□ 3,3 раза	□ 20 %
#Фосампренавір 700 мг двічі на добу /ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 2,53 раза	□ 2,84 раза
#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	□ 2,3 раза	□ 4,04 раза
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	□ 74 %	□ 2,2 раза
#Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	□ 37 %	□ 16 %
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	□ 51 %	Без зміни
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	□ 33 %	□ 38 %

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
Амлодипін 10 мг, разова доза Циметидин 300 мг 1 раз на добу, 4 тижні	80 мг 1 раз на добу 10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	<input type="checkbox"/> 15 % <input type="checkbox"/> Менше ніж 1 %	<input type="checkbox"/> 12 % <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 раз
#Рифампін 600 мг 1 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 ніж 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"/> 2,30 раз	<input type="checkbox"/> 2,66 раз

- & Дані, представлені як зміна у х разів, являють собою просте співвідношення між випадками одночасного застосування препаратів та застосування тільки аторвастатину (тобто 1-кратний = без зміни). Дані, 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 AUC (до 2,5 раз) та/або C_{max} (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).
- ** Поодинокий зразок, взятий через 8-16 годин після застосування дози препарату.
- † Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові.
- ‡ Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні в клінічних умовах імовірно, буде вищим, ніж те, яке спостерігалось у цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій необхідній дозі.

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, тютюнокуріння, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності) або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Лімістин показаний для:

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

Для пацієнтів, хворих на цукровий діабет 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 Лімістин показаний для:

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

Для пацієнтів із клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лімістин 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 (ліпопротеїни низької щільності), 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 із 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 ЛПНЩ та аполіпопротеїну 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.

Активне захворювання печінки, 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 в ході лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СУР 3А4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування»).

Потужні інгібітори СУР 3А4. Аторвастатин метаболізується цитохромом Р450 3А4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СУР 3А4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від можливості 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 ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори СУР3А4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Досліджень взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону чи верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СУР3А4, а отже, одночасне призначення цих

препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

Грейпфрутовий сік. Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину в плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 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. Отже, пацієнтам, які застосовують кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Лімістин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С теллапревіром, порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Тому у пацієнтів, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С теллапревір, слід уникати одночасного застосування з препаратом Лімістин. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які застосовують інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Лімістин не повинна перевищувати 20 мг, застосовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза препарату Лімістин не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

Ітраконазол. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг. Отже, пацієнтам, які застосовують ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза препарату Лімістин 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 в дозі 10 мг та циклоспорину в дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Слід уникати одночасного застосування препарату Лімістин та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»). Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 2 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Таблиця 2.

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

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (теллапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу

Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір)	Не перевищувати дозу 40 мг
Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	аторвастатину на добу

/рабдоміолізу

при

одночасному

застосуванні

інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзілом, слід уникати сумісного застосування препарату Лімістин з гемфіброзілом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії в ході лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному застосуванні інших фібратів, Лімістин 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 в комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату Лімістин (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампін або інші індуктори цитохрому Р450 3А4. Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому Р450 3А4 (наприклад, ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові.

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

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

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

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

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

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

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

Фузидова кислота. Досліджень взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводили. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному застосуванні 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 в плазмі крові підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення АUC для норетистерону та етинілестрадіолу. Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка застосовує аторвастатин.

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

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

Інші лікарські засоби.

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

Особливості застосування.

Скелетні м'язи.

Існують рідкісні випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні аторвастатину та інших лікарських препаратів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функцій нирок може бути фактором ризику для розвитку

рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують ретельнішого моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Лімістин, 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.

Застосування препарату аторвастатину може спричинити імунологічно опосередковану некротизуючу міопатію (ІОНМ) – аутоімунна міопатія, пов'язана з 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 проявляє 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 запропонувати 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 застосування аторвастатину. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії у ході лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої 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 аторвастатину та похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризику, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо впродовж початкових місяців терапії та впродовж будь-якого з періодів титрування дози у напрямкі збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному застосуванні 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.

При лікуванні аторвастатином зрідка спостерігалися 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 Лімістин 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 функцій печінки.

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

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

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

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

Ендокринна функція.

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

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

При терапії аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без ішемічної хвороби серця, які мали в анамнезі випадки інсульту або транзиторної ішемічної атаки впродовж попередніх 6 місяців, спостерігалася більша частота випадків геморагічного інсульту.

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

Печінкова недостатність.

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

До початку лікування.

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

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

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

Підвищення рівня препарату в 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 (верхню межу норми) більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази.

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

Під час лікування.

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

У випадку появи цих симптомів в ході 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 чи 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 чи 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 застосовують 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.

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

Наповнювачі.

До складу препарату Лімістин входить лактоза. Цей препарат не слід застосовувати 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 з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця застосування препарату Лімістин можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Обмеження застосування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лімістин протипоказаний у період вагітності, жінкам, які планують завагітніти або у випадку високої імовірності зачаття дитини внаслідок недостатніх заходів запобігання вагітності. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. Лімістин можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють, та були проінформовані про потенційні фактори ризику. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати відповідні контрацептивні заходи. Якщо під час лікування препаратом пацієнтка вирішить завагітніти, вона повинна припинити прийом препарату не пізніше ніж за місяць до запланованої вагітності. Якщо жінка завагітніла у період лікування препаратом Лімістин, слід негайно припинити застосування препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження застосування препарату у період вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Застосування 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 застосуванні 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. Існують дані про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції до статинів. У вагітних жінок, які лікувалися іншими препаратами групи статинів, частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних летальних наслідків/мертвонароджень не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Однак у 89 % цих випадків лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

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 препаратом Лімістин, 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 препарату Лімістин становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Лімістин 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 Лімістин слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Лімістин 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 Лімістин становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія

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

Діти.

Повідомлялося про безпеку та ефективність аторвастатину для пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а саме у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій.

Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до пацієнтів, які отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. Пацієнти не отримували препарат дозою понад 20 мг. У цьому дослідженні 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 Лімістин (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Ефективність і безпеку застосування аторвастатину для лікування пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років не вивчали.

Повідомлялося про вивчення клінічної ефективності аторвастатину у дозах до 80 мг/добу у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 1 року до якого було включено 8 пацієнтів дитячого віку (див. розділ «Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія»).

Передозування.

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

Побічні реакції.

Лімістин взагалі добре переноситься.

До небажаних реакцій належать:

- *загальні порушення*: біль у грудній клітці, набряк обличчя, пропасниця, астения, ригідність м'язів ший, слабкість, реакції фоточутливості, генералізовані набряки, відчуття нездужання, пірексія, периферичні набряки;

- *з боку нервової системи*: безсоння, запаморочення, парестезія, сонливість, амнезія, порушення сну, кошмарні сновидіння, зниження лібідо, емоціональна лабільність, порушення координації, периферична нейропатія, кривошия, параліч лицьового нерва, гіперкінезія, депресія, гіпестезія, гіпертонія, головний біль, дисгевзія, когнітивні розлади (наприклад втрата пам'яті, безпам'ятність, порушення пам'яті);

- *з боку шлунково-кишкового тракту*: гастроентерит, порушення функцій печінки, коліти, блювання, нудота, гастрит, сухість у роті, геморагії прямої кишки, езофагіт, глосит, виразки ротової порожнини, анорексія, підвищений апетит, стоматит, хейліт, виразки дванадцятипалої кишки, дисфагія, ентерит, мелена, кровоточивість ясен, виразки шлунка, тенезми, виразковий стоматит, гепатит, панкреатит, холестатична жовтяниця, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм, дискомфорт у ділянці епігастрів, відрижка, холестаза;

- *з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*: артрит, міопатія, міалгія, міозит, судоми м'язів; бурсити, тендосиновіїти, міастенія, контрактура сухожилів, м'язово-скелетний біль, м'язові спазми, підвищена втомлюваність м'язів, біль у ший, набрякання суглобів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля), біль у суглобах, біль у спині;

- *з боку метаболізму та харчування*: периферичні набряки, цукровий діабет, гіперглікемія, зростання рівня креатинфосфокінази, подагра, збільшення маси тіла, гіпоглікемія, анорексія, підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові;

- *з боку печінки та жовчного міхура*: печінкова недостатність;

- *з боку шкіри та сполучної тканини*: алопеція, свербіж, контактний дерматит, сухість шкіри, підвищення потовиділення, акне, кропив'янка, екзема, себорея, виразки шкіри, висипання, 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*: біль у горлі та гортані, бронхіт, риніт, пневмонія, диспное, астма, носова кровотеча, назофарингіт;

- *з боку системи крові та лімфатичної системи*: екхімози, анемія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія, петехії;

- *з боку імунної системи*: алергічні реакції; анафілаксія;

- з боку органів чуття: амбліопія, паросмія, втрата смаку, спотворення смаку;
- з боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору, сухість очей, порушення рефракції, катаракта, крововиливи в око, глаукома, затуманення зору;
- з боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах, глухота;
- з боку сечовидільної та репродуктивної систем: інфекція сечовидільної системи, гематурія, альбумінурія, часте сечовипускання, цистит, дизурія, сечокам'яна хвороба, ніктурія, епідидиміт, мастопатія, геморагії піхви, маткова кровотеча, збільшення грудних залоз, метрорагія, нефрит, нетримання сечі, затримка сечі, гостра затримка сечі, імпотенція, порушення еякуляції, лейкоцитурія, гінекомастія;
- з боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, вазодилатація, синкопальні стани, мігрень, постуральна гіпотензія, флебіт, аритмія, напад стенокардії, гіпотензія, інсульт;
- зміни результатів лабораторних аналізів: часто: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; нечасто: позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі.

Педіатричні пацієнти (10-17 років). У пацієнтів, які застосовували аторвастатин, відзначали побічні прояви, подібні до проявів у пацієнтів групи плацебо. Найзагальнішим побічним проявом, який спостерігався в обох групах, не беручи до уваги причинний зв'язок, були інфекції. У постмаркетинговому періоді виникали такі побічні ефекти: тромбоцитопенія; алергічні реакції (включаючи анафілаксію); ангіоневротичний набряк, збільшення маси тіла; гіпестезія, амнезія, запаморочення, дзвін у вухах; синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозні висипання, кропив'янка; рабдоміоліз, розрив сухожиль, артралгія, біль у спині; біль у грудній клітині, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність, дисгевзія, головний біль, біль у животі, шум у вухах, периферичний набряк, підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістерах, по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Марксанс Фарма Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН-403 722, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1,2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.