

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### Аторис

(Atoris®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 30 мг, 60 мг або 80 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, кросповідон, полісорбат 80, натрію гідроксид, магнію стеарат;

*оболонка:* спирт полівініловий, тальк, макрогол 3000, титану діоксид (E171).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

30 мг: білі або майже білі, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеною кромкою;

60 мг: білі або майже білі, овальні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою;

80 мг: білі або майже білі, у формі капсули, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою.

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Аторис містить активну речовину аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМК-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Тригліцериди та холестерин у печінці вбудовуються у молекули ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), надходять до плазми крові і транспортуються до периферичних тканин. Ліпопротеїн низької щільності (ЛПНЩ) утворюється з ЛПДНЩ і катаболізується, головним чином, шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ (ЛПНЩ-рецептори).

Аторвастатин знижує концентрації холестерину у плазмі крові та ліпопротеїну у сироватці крові шляхом інгібування ГМК-КоА-редуктази, а згодом – біосинтезу холестерину у печінці, а також збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ та число частинок ЛПНЩ. Аторвастатин спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а це група, яка не завжди реагувала на терапію гіполіпідемічними засобами.

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

Було показано, що аторвастатин знижує концентрації загального холестерину (30-46 %), ХС ЛПНЩ (41-61 %), аполіпопротеїну В (34-50 %) та тригліцеридів (14-33 %), спричинюючи варіабельне підвищення рівня ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А в ході дослідження, в якому вивчалася дозозалежність його ефекту. Ці результати узгоджуються з даними щодо хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією,

неродинними формами гіперхолестеринемії та змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

Було доведено, що зниження рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну В зменшує ризик серцево-судинних ускладнень та смертність від серцево-судинних захворювань.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому і досягає максимальної концентрації у плазмі через 1-2 години. Рівень поглинання та концентрація аторвастатину в плазмі крові залежить від дози аторвастатину. Біодоступність аторвастатину в формі таблеток в порівнянні з розчином становить 95 та 99 % відповідно. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 14%, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30%. Низька системна біодоступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлункового тракту та біотрансформацією під час первинного проходження через печінку. Прийом їжі зменшує швидкість та ступінь поглинання препарату приблизно на 25 % та 9 % відповідно, що підтверджується рівнем максимальної концентрації та AUC, зниження рівня ХС ЛПНЩ не залежить від часу застосування. Концентрація аторвастатину в плазмі крові після прийому препарату ввечері нижче, ніж після прийому вранці (перевищує максимальну концентрацію та рівень AUC приблизно на 30%). Незважаючи на це, зниження рівня ХС ЛПНЩ не залежить від часу прийому препарату.

#### Розподіл

Середній об'єм розподілу аторвастатину дорівнює приблизно 381 л. Зв'язування з білками плазми крові становить  $\geq 98$  %. Якщо значення співвідношення еритроцити/плазма крові становить приблизно 0,25, це вказує на низький рівень penetрації препарату в еритроцити. На підставі спостережень у щурів вважається, що аторвастатин здатний проникати у жіноче грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

#### Метаболізм

Аторвастатин значною мірою метаболізується, утворюючи при цьому орто- і парагідроксильовані похідні та різні продукти окиснення. *In vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти проявляють інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази, еквівалентну дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* підтверджують важливість біотрансформації аторвастатину під впливом цитохрому P450 3A4. Одночасний прийом аторвастатину та еритроміцину, інгібітора цитохрому P450 3A4, призводить до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Дослідження *in vitro* також підтверджують той факт, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні аторвастатину та терфенадину, який в основному метаболізується системою цитохрому P450 3A4, концентрація останнього в плазмі крові майже не змінюється. Таким чином, мало ймовірно, що застосування цитохрому може значно змінити фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. У тварин ортогідроксильований метаболіт зазнає подальшої глюкуронізації.

#### Виділення

Аторвастатин та його метаболіти головним чином виводяться з жовчю після печінкової та/або позапечінкової біотрансформації, однак не зазнають шлунково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину у людей становить приблизно 14 годин. Інгібуюча активність відносно ГМГ-КоА-редуктази зберігається протягом 20-30 годин через присутність активних метаболітів. Після перорального прийому менше 2 % аторвастатину визначається у сечі.

#### Популяції хворих

*Люди літнього віку*

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у здорових літніх людей (віком  $\geq 65$  років) вища, ніж у молодших (приблизно на 40 % від максимальної концентрації та на 30 % від рівня AUC). Під час дослідження ACCESS вивчали ефективність застосування препарату у літніх людей для досягнення NCEP мети лікування. У дослідженні брало участь 1087 пацієнтів віком до 65 років, 815 пацієнтів віком понад 65 років та 185 пацієнтів віком понад 75 років. Ефективність та безпека у людей літнього віку не відрізнялась від таких у загальній популяції.

*Діти*

Відомості про фармакокінетику аторвастатину у дітей відсутні.

## *Стать*

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (максимальна концентрація вище приблизно на 20 %, а АUC нижче на 10 %). Проте ці розбіжності не мають клінічного значення, а гіполіпідемічний ефект препарату у чоловіків та жінок майже однаковий.

## *Ниркова недостатність*

Спосіб застосування та дози не впливають на концентрацію аторвастатину в плазмі крові та на його гіполіпідемічну дію. Таким чином, немає необхідності коригувати дозу препарату.

## *Гемодіаліз*

Дослідження дії аторвастатину у пацієнтів із захворюваннями нирок у термінальній стадії не проводились. Зважаючи на те, що препарат активно зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не може значно збільшувати кліренс аторвастатину.

## *Печінкова недостатність*

У хворих з алкогольним цирозом печінки концентрація аторвастатину в плазмі крові значно збільшена (максимальна концентрація – приблизно в 16 разів, значення АUC – в 11 разів).

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### *Запобігання серцево-судинним захворюванням*

Дорослим пацієнтам без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця (ІХС), але з декількома факторами ризику ІХС, такими як літній вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ІХС у сімейному анамнезі, препарат показаний для:

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

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

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

Пацієнтам з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця препарат показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику необхідності проведення процедур реваскуляризації міокарда;
- зменшення ризику необхідності госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

## *Гіперліпідемія*

- *Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія (тип IIa та IIb за класифікацією Фредріксона).* Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).
- *Гіпертригліцеридемія (тип IV за класифікацією Фредріксона).* Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці.
- *Первинна дисбеталіпопротеїнемія (тип III за класифікацією Фредріксона).* Для лікування пацієнтів у тих випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- *Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.* Для зменшення загального холестерину та ХС ЛПНЩ як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

- *Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років)* Як доповнення до дієти для зменшення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:
  - а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq 5,0$  ммоль/л ( $\square$  190 мг/дл) або
  - б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 4,2$  ммоль/л ( $\square$  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.**

- Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату
- Захворювання печінки в гострій фазі або стійке підвищення (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в три чи більше разів.
- Препарат протипоказаний під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. Аторис призначають жінкам репродуктивного віку лише тоді, коли вагітність малоімовірна і пацієнтка поінформована про потенційні небажані наслідки для плода.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Вплив на аторвастатин лікарських засобів, які приймають одночасно**

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) та є субстратом для транспортних білків, наприклад печінкового переносника OATP1B1. Одночасний прийом лікарських засобів, які є інгібіторами CYP3A4 або транспортними білками, може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові та до збільшення ризику міопатії. Цей ризик також може зрости при одночасному прийомі аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які можуть спричинити міопатію, такими як циклоспорин, фібрати, ніотинова кислота або інгібітори цитохрому P450 3A4 (наприклад еритроміцин, азольні протигрибкові препарати).

#### **Інгібітори CYP3A4**

Відомо, що потужні інгібітори CYP3A4 призводять до значного підвищення концентрації аторвастатину (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Слід за можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром тощо). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону чи верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність CYP3A4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути доцільність призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта, після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

#### **Стимулятори CYP3A4**

Одночасний прийом аторвастатину зі стимуляторами цитохрому P450 3A (наприклад з ефавіренцом, рифампіном, звіробоем) може призвести до нестійкого зниження концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Завдяки механізму подвійної взаємодії рифампіну (стимулювання цитохрому P450 3A та інгібування печінкового переносника OATP1B1) одночасний прийом аторвастатину та рифампіну рекомендований, оскільки прийом аторвастатину через великий проміжок часу після рифампіну пов'язується зі значним

зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Однак вплив рифампіну на концентрації аторвастатину у клітинах печінки невідомий, і за неможливості уникнути одночасного прийому слід уважно спостерігати за ефективністю лікування пацієнта.

#### Інгібітори перенесення

Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) можуть збільшувати системний вплив аторвастатину (див. таблицю 1). Ефект інгібування печінкових переносників на концентрації аторвастатину у клітинах печінки невідомий. Якщо неможливо уникнути одночасного прийому, рекомендується знизити дозу та вести клінічне спостереження ефективності лікування (див. таблицю 1).

#### Гемфіброзил/ похідні фіброевої кислоти

Застосування лише фібрів іноді пов'язують з ускладненнями з боку м'язів, включаючи рабдоміоліз. Ризик виникнення цих явищ збільшується при одночасному застосуванні похідних фіброевої кислоти та аторвастатину. Якщо не можна уникнути одночасного прийому, слід застосовувати найнижчі дози аторвастатину, які дають можливість досягти терапевтичних цілей, а за пацієнтом необхідно уважно спостерігати.

#### Езетиміб

Застосування лише езетимібу пов'язують з ускладненнями з боку м'язів, включаючи рабдоміоліз. Тому ризик виникнення цих явищ може збільшуватися при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину. Рекомендоване належне клінічне спостереження таких пацієнтів.

#### Колестипол

Концентрації в плазмі крові аторвастатину та його активних метаболітів були меншими (прибл. на 25 %), коли колестипол приймали одночасно з аторвастатином. Однак ліпідні ефекти були більшими, коли аторвастатин та колестипол приймали одночасно, ніж тоді, коли один з лікарських засобів приймали окремо.

#### Фузидова кислота

Дослідження взаємодії з аторвастатином та фузидовою кислотою не проводилися. Як і у випадках з іншими статинами, під час післярестраційного одночасного застосування аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися про ускладнення з боку м'язів, включаючи рабдоміоліз. Механізм цієї взаємодії невідомий. За пацієнтами слід уважно спостерігати, і може виявитися доцільним тимчасове припинення прийому аторвастатину.

#### Еритроміцин/klarитроміцин

При одночасному застосуванні аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу), які є інгібіторами цитохрому P450 3A4, підвищується концентрація аторвастатину в плазмі крові.

#### Інгібітори протеази

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

#### Дилтіазему гідрохлорид

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

#### Циметидин

Під час 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

Грейпфрутовий сок 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.

#### Антациди

Одночасне призначення аторвастатину перорально 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

Через те, що аторвастатин не впливає на фармакокінетику антипірину, можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, що засвоюються тими ж цитохромними ізоферментами, вважається малоімовірною.

#### Азитроміцин

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

#### Амлодипін

У здорових осіб 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 естроген-замісної терапії не має клінічно значимих побічних ефектів. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

#### Вплив аторвастатину на лікарські засоби, які приймають одночасно

Ніацин. Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів збільшується при застосуванні препарату в комбінації з ніацином, а отже за таких умов слід розглянути можливість зниження дози препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Дигоксин

Коли одночасно приймають багаторазові дози дигоксину та 10 мг аторвастатину, трохи зростають значення плато концентрації дигоксину. Пацієнти, які приймають дигоксин, повинні знаходитися під відповідним спостереженням.

#### Пероральні контрацептиви

Одночасний прийом аторвастатину та пероральних контрацептивів призводить до збільшення концентрації в плазмі норетиндрону та етинілестрадіолу. Це слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає Аторис.

Варфарин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином.

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

Таблиця 1.

Вплив лікарських засобів, які приймають одночасно, на фармакокінетику аторвастатину

Лікарський засіб, який приймають одночасно, та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна AUC*	Клінічні рекомендації
Типранавір 500 мг 2 рази на день/ ритонавір 200 мг 2 рази на день, 8 днів (від 14 до 21 дня)	40 мг у 1-й день, 10 мг на 20-й день	↑ 9,4 рази	У випадках, коли одночасний прийом з аторвастатином необхідний, не перевищувати дози 10 мг аторвастатину щоденно. Рекомендоване клінічне

спостереження цих пацієнтів.

Циклоспорин 5,2 мг/кг на день, стабільна доза	10 мг 1 раз на день протягом 28 днів	↑ 8,7 разу	У випадках, коли одночасний прийом з аторвастатином необхідний, рекомендовані нижчі підтримувальні дози аторвастатину.
Лопінавір 400 мг 2 рази на день/ ритонавір 100 мг 2 рази на день, 14 днів	20 мг 1 раз на день протягом 4 днів	↑ 5,9 разу	
Кларитроміцин 500 мг 2 рази на день, 9 днів	80 мг 1 раз на день протягом 8 днів	↑ 4,4 разу	При дозах аторвастатину, що перевищують 20 мг, рекомендоване клінічне спостереження пацієнтів
Саквінавір 400 мг 2 рази на день/ ритонавір 300 мг 2 рази на день, від 5 до 7 днів, на 8 день збільшити до 400 мг 2 рази на день, від 5 до 18 днів, приймати через 30 хв після прийому аторвастатину	40 мг 1 раз на день протягом 4 днів	↑ 3,9 разу	У випадках, коли одночасний прийом з аторвастатином необхідний, рекомендовані нижчі підтримувальні дози аторвастатину. При дозах аторвастатину, що перевищують 40 мг, рекомендоване клінічне спостереження пацієнтів
Дарунавір 300 мг 2 рази на день/ ритонавір 100 мг 2 рази на день, 9 днів	10 мг 1 раз на день протягом 4 днів	↑ 3,3 разу	
Ітраконазол 200 мг 1 раз на день, 4 дні	40 мг, одноразова доза	↑ 3,3 разу	
Фосампренавір 700 мг 2 рази на день/ ритонавір 100 мг 2 рази на день, 14 днів	10 мг 1 раз на день протягом 4 днів	↑ 2,5 разу	
Фосампренавір 1400 мг 2 рази на день, 14 днів	10 мг 1 раз на день протягом 4 днів	↑ 2,3 разу	
Нелфінавір 1250 мг 2 рази на день, 14 днів	10 мг 1 раз на день протягом 28 днів	↑ 1,7 разу <sup>^</sup>	Специфічних рекомендацій немає.
Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на день**	40 мг, одноразова доза	↑ 37 %	Одночасне вживання великої кількості грейпфрутового соку та аторвастатину не рекомендується.
Дилтіазем 240 мг 1 раз на день, 28 днів	40 мг, одноразова доза	↑ 51 %	Після початку прийому або корекції дози дилтіазему рекомендоване відповідне клінічне спостереження пацієнтів.
Еритроміцин 500 мг 4 рази на день, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 33 % <sup>^</sup>	Рекомендована нижча максимальна доза та клінічне спостереження пацієнтів.
Амлодипін 10 мг, одноразова доза	80 мг, одноразова доза	↑ 18 %	Специфічних рекомендацій немає.
Циметидин 300 мг 4 рази на день, 2 тижні	10 мг 1 раз на день протягом 4 тижнів	↓ менше 1 % <sup>^</sup>	Специфічних рекомендацій немає.

Антацидна суспензія гідроксидів магнію та алюмінію 30 мл 4 рази на день, 2 тижні	10 мг 1 раз на день протягом 4 тижнів	↓ 35 % <sup>^</sup>	Специфічних рекомендацій немає.
Ефавіренц 600 мг 1 раз на день, 14 днів	10 мг протягом 3 днів	↓ 41 %	Специфічних рекомендацій немає.
Рифампін 600 мг 1 раз на день, 7 днів (одночасний прийом)	40 мг, одноразова доза	↑ 30 %	Якщо одночасного прийому не можна уникнути, рекомендується одночасний прийом аторвастатину та рифампіну при клінічному спостереженні.
Рифампін 600 мг 1 раз на день, 5 днів (роздільний прийом)	40 мг, одноразова доза	↓ 80 %	
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на день, 7 днів	40 мг, одноразова доза	↑ 35 %	Рекомендована нижча початкова доза та клінічне спостереження пацієнтів.
Фенофібрати 160 мг 1 раз на день, 7 днів	40 мг, одноразова доза	↑ 3 %	Рекомендована нижча початкова доза та клінічне спостереження пацієнтів.

\* AUC - площа під фармакокінетичною кривою. Дані, подані як кратна зміна, являють собою просте відношення показників для одночасного прийому та прийому лише аторвастатину (тобто, 1-разовий = без змін). Дані, подані як зміна в %, являють собою відсоткову різницю відносно прийому лише аторвастатину (тобто 0 % = без змін).

\*\* Містить один чи більше компонентів, які є інгібіторами CYP3A4 і можуть підвищити концентрації в плазмі лікарських засобів, що метаболізуються за допомогою CYP3A4. Споживання 240 мл грейпфрутового соку також призводить до зменшення AUC активного ортогідроксиметаболіту на 20,4 %. Велика кількість грейпфрутового соку (більше 1,2 л щоденно протягом 5 днів) збільшувала AUC аторвастатину у 2,5 рази, а також AUC активних речовин (аторвастатин та метаболіти).

<sup>^</sup> Загальна еквівалентна активність аторвастатину.

Підвищення позначено як “↑”, зниження – як “↓”

Таблиця 2.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику лікарських засобів, які приймають одночасно

Аторвастатин та режим дозування	Лікарський засіб, який приймають одночасно		
	Лікарський засіб/доза (мг)	Зміна AUC*	Клінічні рекомендації
80 мг 1 раз на день протягом 10 днів	Дигоксин 0,25 мг 1 раз на день, 20 днів	↑ 15 %	Пацієнти, які приймають дигоксин, повинні знаходитися під відповідним спостереженням.
40 мг 1 раз на день протягом 22 днів	Пероральний контрацептив 1 раз на день, 2 місяці: - норетиндрон 1 мг - етинілестрадіол 35 мкг	↑ 28 %	Специфічних рекомендацій немає.
		↑ 19 %	
80 мг 1 раз на день протягом 15 днів	Феназон 600 мг, одноразова доза**	↑ 3 %	Специфічних рекомендацій немає.

\* AUC – площа під фармакокінетичною кривою. Дані, подані як зміна в %, являють собою відсоткову різницю відносно прийому лише аторвастатину (тобто 0 % = без змін).

\*\* Одночасний прийом багаторазових доз аторвастатину та феназону дав невеликий аботакий, що не визначається, вплив на кліренс феназону.

Підвищення позначено як “↑”, зниження – як “↓”.

**Особливості застосування.**



### Вплив на печінку

Аторис слід обережно призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем або мають захворювання печінки в анамнезі.

Під час лікування Аторисом може спостерігатись підвищення активності ферментів печінки. Таке підвищення буває у більшості випадків незначним і не має клінічного значення, проте рекомендується контролювати активність ферментів печінки перед початком лікування і регулярно протягом лікування.

Якщо спостерігається перевищення нормальних рівнів АСТ і/ або АЛТ більше ніж у 3 рази, лікування аторвастатином слід припинити.

### Вплив на ендокринну систему

Статини втручаються в синтез холестерину і теоретично можуть сповільнити вироблення наднирковими залозами статевого стероїдного гормону. Слід дотримуватись обережності, якщо статини призначають одночасно з препаратами, які можуть зменшувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, таких як кетоконазол, спіронолактон і циметидин.

### Геморагічний інсульт

У ході ретроспективного аналізу підтипів інсульту серед пацієнтів, які не страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС) та пережили нещодавно інсульт або транзиторне порушення мозкового кровообігу (ТПМК), було більше випадків геморагічного інсульту у пацієнтів, які почали приймати аторвастатин в дозі 80 мг, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Підвищений ризик мали пацієнти, у яких уже був геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт на початку участі у дослідженні. Для пацієнтів з геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом в анамнезі співвідношення ризиків та користі від прийому аторвастатину в дозі 80 мг не визначене, тому, перш ніж почати лікування, слід уважно розглянути потенційний ризик геморагічного інсульту.

### Вплив на скелетні м'язи

Надходили рідкісні повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні препарату інших лікарських препаратів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функції нирок може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричинює міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) в понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СУР3А4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується такими ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротичну 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 симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому препарату. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, в тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом та похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, комбінації фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно спостерігати за станом пацієнтів щодо будь-яких симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та

протягом періодів титрування дози будь-якого з препаратів у напрямку збільшення. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримувальних доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). У таких ситуаціях може бути доцільним періодичне визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

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

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

#### Перш ніж почати лікування

Пацієнтам, у яких є фактори, що збільшують ризик розвитку рабдоміолізу, аторвастатин слід призначати з обережністю. Слід визначити рівень КК до початку лікування у таких ситуаціях:

- ниркова недостатність;
- гіпотиреоз;
- спадкові м'язові розлади в особистому або сімейному анамнезі;
- випадки токсичного впливу статинів або фібрів на м'язи у минулому;
- хвороба печінки в анамнезі та/або при вживанні значних кількостей алкоголю.

Для пацієнтів літнього віку (> 70 років) необхідність проведення такого аналізу слід розглядати залежно від наявності факторів, що збільшують ризик розвитку рабдоміолізу.

Визначити рівень КК до початку лікування слід також у разі, коли можливе збільшення концентрації в плазмі, наприклад при взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та у пацієнтів особливих популяцій, включаючи генетичні субпопуляції (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

У таких ситуаціях ризик лікування слід оцінювати відносно можливої користі. Також рекомендоване клінічне спостереження.

Якщо рівні КК значно підвищені (> 5 разів ВМН) перед початком лікування, починати лікування не слід.

#### Визначення рівня креатинінази

Рівень креатинінази (КК) не слід вимірювати після інтенсивного фізичного навантаження або за наявності іншої вірогідної причини підвищення рівня КК, оскільки це ускладнює інтерпретацію результату. Якщо рівні КК значно підвищені перед початком лікування (> 5 разів ВМН), аналіз слід повторити через 5-7 днів для підтвердження результатів.

#### Під час лікування

- Пацієнти повинні негайно повідомляти про біль у м'язах, судоми або слабкість, особливо якщо одночасно з'являється нездужання або підвищення температури тіла.
- Якщо виникають такі симптоми під час лікування аторвастатином, слід визначити у пацієнта рівні КК. Якщо виявиться, що ці рівні значно підвищені (> 5 разів ВМН), лікування слід припинити.
- Якщо симптоми м'язових розладів тяжкі і завдають щоденного дискомфорту, навіть якщо рівні КК підвищені до значень  $\leq 5$  разів ВМН, слід розглянути питання про припинення лікування.
- Якщо симптоми зникають, а рівні КК повертаються до норми, можна розглядати питання про відновлення прийому аторвастатину або альтернативного статину у найнижчій дозі та під ретельним спостереженням.
- Слід припинити прийом аторвастатину, якщо виникає клінічно значущий підйом рівнів КК (> 10 разів ВМН) або якщо діагностується чи підозрюється рабдоміоліз.

#### Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СУР3А4 чи транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними 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 в 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 тимчасово відмінити аторвастатин на період лікування фузидовою кислотою.

#### Застосування дітям.

Безпечність та ефективність препарату для пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією було досліджено протягом 6 місяців у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали профіль небажаних реакцій загалом подібний до такого у пацієнтів, що отримували плацебо. Інфекційні захворювання були найчастішими небажаними явищами, які спостерігалися. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату більші за 20 мг. При дослідженні не було виявлено значущого впливу аторвастатину на ріст або статеве дозрівання хлопців або на довжину менструального циклу у дівчат. Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування аторвастатином.

Аторвастатин не досліджувався у пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років.

Клінічна ефективність аторвастатину в дозах до 80 мг/добу протягом 1 року була оцінена у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до групи яких було включено 8 пацієнтів дитячого віку.

#### Інтерстиціальна хвороба легенів

Під час лікування деякими статинами (особливо під час довгострокового 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, що у пацієнта розвинулася інтерстиціальна хвороба легенів, слід припинити лікування статинами.

#### Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Аторис містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат. Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

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

Аторвастатин не рекомендований жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійний засіб контрацепції. Якщо під час лікування Аторисом пацієнтка вирішить завагітніти, вона повинна припинити прийом препарату не пізніше ніж за місяць до запланованої вагітності.

Статини можуть завдавати шкоди плоду. Аторис можна застосовувати жінкам дітородного віку, тільки якщо імовірність вагітності дуже мала, а пацієнтка була проінформована про потенційний ризик. Якщо жінка завагітніла в період лікування препаратом, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проінформувати пацієнтку про потенційний ризик для плода та відсутність відомої клінічної користі від продовження прийому препарату під час вагітності. При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів під час вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину під час вагітності не проводилось. Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після

внутрішньоутробної експозиції до статинів.

#### *Період годування груддю*

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

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

Немає повідомлень про вплив Аторису на здатність керувати автомобілем і використовувати технічні пристрої. Але під час застосування препарату деякі пацієнти можуть відчувати запаморочення, судоми м'язів. Тому під час лікування слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, що потребують значного зниження рівня ХС 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 один раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

*Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років)*

Рекомендована початкова доза аторвастатину становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія*

Доза аторвастатину для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Аторис слід застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія*

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

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок*

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

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

Слід уникати лікування препаратом пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, що приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, що приймають кларитроміцин, ітраконазол, або для пацієнтів з ВІЛ, що приймають комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампrenaвір або фосампrenaвір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату. Для пацієнтів, що приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату.

(див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Діти.*

Дослідження застосування аторвастатину пацієнтам з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією віком до 10 років не проводились.

### **Передозування.**

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

### **Побічні реакції.**

Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові.

*З боку психіки:* кошмарні сновидіння, безсоння.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, анафілаксія.

*З боку обміну речовин та харчування:* гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція, гінекомастія.

*З боку нервової системи:* головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* біль у горлі та гортані, носова кровотеча.

*Інфекції та інвазії:* назофарингіт.

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

затьмарення зору, порушення зору.

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

*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 травної системи:* запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у верхній та нижній ділянках живота, відрижка, панкреатит.

*Гепатобіліарні порушення:* гепатит, холестаза, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, включаючи ексудативну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової системи:* міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, біль у ший, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія (інколи ускладнена розривом сухожилля).

*Загальні порушення:* нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця.

*Лабораторні показники:* відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинкінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі.

Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним.

Підвищення рівня креатинкінази більше ніж у 10 разів вище за показники норми спостерігалось в 0,4 % пацієнтів. 0,1 % цих пацієнтів мали біль у м'язах, чутливість чи слабкість м'язів.

Якщо спостерігаються тяжкі побічні ефекти, лікування препаратом слід припинити.

### Діти (10-17 років)

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

*З боку нервової системи:* головний біль.

*З боку травної системи:* біль у животі.

*Лабораторні показники:* підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень креатинфосфокінази в крові.

*Термін придатності.* 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

KPKA, d.d., Ново место, Словенія/

KPKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.