

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АТОРВАСТАТИН 10 АНАНТА,  
АТОРВАСТАТИН 20 АНАНТА**

**(ATORVASTATIN10 ANANTA,  
ATORVASTATIN20 ANANTA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* аторвастатин;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію у перерахуванні на аторвастатин 10 мг або 20 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; натрію кроскармелоза; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза; гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь; титану діоксид (Е 171).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, багатоконпонентні 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 в 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 відносно 3-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 Р450 3 А4 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 приблизно 20-30 годин завдяки наявності активних метаболітів. Дані щодо 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 <sup>&amp;</sup>	Зміна C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup>
#Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг один раз на добу впродовж 28 днів	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> разу	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> разу
#Типранавір 500 мг двічі на добу /ритонавір 200 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг РД	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> разу	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> разу
#Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг РД	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> разу	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> разу
#, ‡Саквінавір 400 мг двічі на добу/ ритонавір 400 мг двічі на добу, 15 днів	40 мг один раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 3,9 разу	<input type="checkbox"/> 4,3 разу
#Кларитроміцин 500 мг двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	<input type="checkbox"/> 4,4 разу	<input type="checkbox"/> 5,4 разу
#Дарунавір 300 мг двічі на добу/ ритонавір 100 мг двічі на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 3,4 разу	<input type="checkbox"/> 2,25 разу
#Ітраконазол 200 мг 1 р.д., 4 дні	40 мг РД	<input type="checkbox"/> 3,3 разу	<input type="checkbox"/> 20 %
#Фосампренавір 700 мг двічі на добу / ритонавір 100 мг двічі на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 2,53 разу	<input type="checkbox"/> 2,84 разу
#Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	<input type="checkbox"/> 2,3 разу	<input type="checkbox"/> 4,04 разу
#Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	<input type="checkbox"/> 74 %	<input type="checkbox"/> 2,2 разу
#Грейпфрутовий сік, 240 мл один раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 37 %	<input type="checkbox"/> 16 %
Дилтіазем 240 мг один раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 51 %	Без зміни
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 33 %	<input type="checkbox"/> 38 %
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 15 %	<input type="checkbox"/> 12 %
Циметидин 300 мг один раз на добу, 4 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	<input type="checkbox"/> Менше ніж 1 %	<input type="checkbox"/> 11 %
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	Не визначено	<input type="checkbox"/> 26 %**
Маалокс ТС® 30 мл один 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 один раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	<input type="checkbox"/> 41 %	<input type="checkbox"/> 1 %
#Рифампін 600 мг один раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 30 %	<input type="checkbox"/> 2,7 разу

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
#Рифампін 600 мг один раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 80 %	<input type="checkbox"/> 40 %
#Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	<input type="checkbox"/> 35 %	<input type="checkbox"/> Менше 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 разу	<input type="checkbox"/> 2,66 разу

- & 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, представлені % 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 разу) та/або C<sub>max</sub> (до 71 %) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).
- \*\* Поодинокий зразок, взятий через 8-16 год після прийому дози препарату.
- † Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування аторвастатину після застосування рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі.
- ‡ Доза комбінації препаратів саквінавір + ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні в клінічних умовах ймовірно буде вищим, ніж те, яке спостерігалось в 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, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Аторвастатин Ананта 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 Аторвастатин Ананта показаний для:

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Аторвастатин Ананта показаний для:

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

### Гіперліпідемія

- Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи Іа та Ів за класифікацією Фредріксона).
- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).

- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип III за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.
- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та аполіпопротеїну В у хлопчиків та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:
  - а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq$  190 мг/дл або
  - б) холестерин ЛПНЩ  $\geq$  160 мг/дл та:
    - у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
    - два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

### **Протипоказання.**

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 під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікаційних 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 у плазмі крові (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від мінливості впливу на СУР 3А4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СУР3А4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз 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 флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону чи верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СУР3А4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СУР3А4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано порводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

*Грейпфрутовий сік.* Містить один або більше компонентів, що інгібують СУР 3А4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатин у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Отже, у пацієнтів, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Аторвастатин Ананта 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 аторвастатин. Тому у пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С теллапревір, слід уникати одночасного застосування з препаратом Аторвастатин Ананта. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза препарату Аторвастатин Ананта 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 Аторвастатин Ананта не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг. Отже, у пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза препарату Аторвастатин Ананта 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 підвищувалось 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 Аторвастатин Ананта 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	*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.
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	<i>Гемфіброзил.</i> У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії /рабдоміолізу при
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу	одночасному прийомі
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір) Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу	

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

*Інші фібрати.* Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, Аторвастатин Ананта 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 Аторвастатин Ананта (див. розділ «Особливості застосування»).

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування препарату з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування аторвастатину з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.

*Дилтіазему гідрохлорид*

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

*Циметидин*

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

*Антациди*

Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

*Колестипол*

Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного 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, рекомендовано 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

Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні багаторазових доз аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину у плазмі крові підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування аторвастатин з пероральними контрацептивами підвищувало значення АУС для норетистерону та етинілестрадіолу. Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає 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 естроген-замісної терапії не супроводжувалось клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

### **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 функції нирок може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як болі у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) у понад 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими препаратами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ) підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

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 порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури, або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому аторвастатину. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С 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 протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

При лікуванні аторвастатином зрідка спостерігалися 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 та інші види взаємодій»). Терапію препаратом Аторвастатин Ананта слід тимчасово припинити або повністю зупинити у будь-якого пацієнта з гострим серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

#### *Порушення функції печінки*

Було показано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі нормального діапазону, яке виникло 2 рази або більше) 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 прийомі препарату в одного пацієнта розвинулась жовтяниця. Підвищенні показники функціональних проб печінки (ФПП) у 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 з 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

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

Аторвастатин Ананта слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та /або мають в анамнезі захворювання печінки. Аторвастатин Ананта 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 і 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 з 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 протягом 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 безпечності 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 Аторвастатин Ананта людям літнього віку.

#### *Печінкова недостатність*

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

#### До початку лікування

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

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;

- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або вживанні великих кількостей алкоголю. Для пацієнтів літнього віку (від 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня препарату у плазмі крові, можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

#### Вимірювання рівня креатинінази

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

#### Під час лікування

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

У випадку появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КК не сягає п'ятикратного перевищення ВМН, але симптоми з боку м'язів мають тяжкий характер та щоденно стають причиною неприємних відчуттів.

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином 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 приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

#### Інтерстиціальна хвороба легенів

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

#### Наповнювачі

До складу препарату Аторвастатин Ананта входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікаційними препаратами повинна бути одним зі складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів було недостатньо. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Аторвастатин Ананта 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.*

Аторвастатин Ананта 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. Аторвастатин Ананта можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють, та були проінформовані про потенційні фактори ризику. Жінки репродуктивного віку повинні 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 в період лікування препаратом Аторвастатин Ананта, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату під час вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз – це хронічний процес, а, отже, перерва у прийомі гіполіпідемічних препаратів у період вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування аторвастатину під час 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 вигодуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом Аторвастатин Ананта, 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.*

Перед початком терапії Аторвастатином Ананта слід визначити рівень гіперхолестеринемії на тлі відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення маси тіла пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань. Під час лікування Аторвастатином Ананта пацієнтам слід дотримуватися стандартної дієти з низьким вмістом холестерину. Препарат призначати у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від вживання їжі. Стартова і підтримуюча доза

може бути індивідуалізована відповідно до початкового рівня Х-ЛНЩ, завдань терапії і її ефективності. Через 2-4 тижні від початку лікування та/або корекції дози Аторвастатином Ананта слід визначити ліпідограму і відповідно до неї скорегувати дозу.

*Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) гіперліпідемія* Рекомендована початкова доза препарату Аторвастатин Ананта становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Аторвастатин Ананта 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 Аторвастатин Ананта мають бути підібрані індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Аторвастатин Ананта слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.* Доза препарату Аторвастатин Ананта для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу, що забезпечує зниження рівня Х-ЛНЩ понад 15 % (18-45 %). Аторвастатин Ананта слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

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

Рекомендовано призначати Аторвастатин Ананта у стартовій дозі по 10 мг 1 раз на добу щоденно. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу щоденно (дози, що перевищують 20 мг, не вивчали у пацієнтів цієї вікової групи). Доза може бути індивідуалізована відповідно до завдань терапії, корекцію дози можна проводити з інтервалом 4 тижні і більше.

*Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок.* Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину чи зменшення рівня Х-ЛНЩ у плазмі крові. Отже, немає потреби в корекції дози.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія*

Аторвастатин Ананта 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»).

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

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

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

### **Діти.**

У пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а саме – у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій 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 Аторвастатин Ананта (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Ефективність і безпека застосування аторвастатину для лікування дітей віком до 10 років не вивчалася. Тому застосування препарату для лікування пацієнтів цієї вікової групи не рекомендовано.

### **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 не слід очікувати значного підсилення кліренсу аторвастатину за допомогою гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

Аторвастатин взагалі добре переноситься.

До небажаних реакцій належать:

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

- *з боку шлунково-кишкового тракту*: гастроентерит, порушення функції 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, гепатит, холестатична жовтяниця, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм, дискомфорт в області епігастрію, відрижка, холестаза;

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

- *з боку метаболізму та харчування*: периферичні набряки, 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, лейкоцитозури, гінекомастія;

- *з боку серцево-судинної системи*: серцебиття, вазодилатація, синкопальні стани, мігрень, постуральна гіпотензія, флебіт, аритмія, напад стенокардії, гіпотензія;

- 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 аланін-амінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник**

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

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

Е-28, Опп. Фаер Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН– 410208, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника.**

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