ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АТОРВАКОР®

(ATORVAKOR)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію 10,82 мг або 21,64 мг, або 43,28 мг, або 86,56 мг в перерахуванні на 100 % речовину (що еквівалентно аторвастатину) 10 мг або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат; Opadry II 85F18422 white (спирт полівініловий, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвакор® являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – початковий та лімітуючий етап біосинтезу холестерину.

Аторвакор® є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат, речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину.

В експериментальних моделях у тварин аторвастатин знижує рівень холестерину та

ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування в печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує вироблення ЛПНЩ та кількість цих частинок.

Аторвастатин, так само як і його деякі метаболіти, є фармакологічно активним у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза лікарського засобу, на відміну від системної концентрації лікарського засобу, краще корелює зі зменшенням рівня ХС-ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози лікарського засобу слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому. Максимальна концентрація його у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 1–2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність лікарського засобу пов’язують із пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або з пресистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи з показників C_{max} та AUC (площа під кривою «концентрація-час»), зниження рівня ХС-ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається аторвастатин з їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для C_{max} та AUC), ніж при прийомі вранці. Однак зниження рівня ХС-ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Середній об’єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Понад 98 % лікарського засобу зв’язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення лікарського засобу в еритроцити. На підставі даних досліджень на тваринах вважається, що аторвастатин здатний проникати у грудне молоко людини (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Метаболізм. Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різноманітних продуктів бета-окиснення. У дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами еквівалентне інгібуванню аторвастатином. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов’язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму аторвастатину цитохромом P450 3A4 (CYP 3A4), що узгоджується з підвищеною концентрацією аторвастатину в плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Екскреція. Аторвастатин та його метаболіти виводяться, головним чином, з жовчю після печінкового та/або позапечінкового метаболізму, однак цей лікарський засіб, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної

активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через вплив активних метаболітів. Після перорального прийому препарату зі сечею виділяється менше ніж 2 % дози.

Особливі популяції пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Концентрація аторвастатину у плазмі крові вища (приблизно 40 % для C_{max} та 30 % для AUC) у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих пацієнтів. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Уявний кліренс при пероральному прийомі аторвастатину у дітей виявився подібним до кліренсу у дорослих людей при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріатою в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину з даними, які включали дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років, n=29), у відкритому 8-тижневому дослідженні.

Стать. Концентрація аторвастатину в плазмі крові жінок відрізняється від концентрації у плазмі крові чоловіків (C_{max} приблизно на 20 % вище, а AUC на 10 % нижче). Однак немає клінічно значущої відмінності в зниженні рівня ХС-ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

Порушення функції нирок. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або зниження ХС-ЛПНЩ, тому коригування дози препарату пацієнтам із порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Гемодіаліз. Хоча дослідження за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значно кліренс аторвастатину, оскільки він інтенсивно звязується з білками плазми крові.

Печінкова недостатність. Концентрація аторвастатину в плазмі крові помітно підвищена у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Показники C_{max} та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюваннями печінки класу А за шкалою Чайлда–П'ю. У пацієнтів із захворюваннями печінки класу В за шкалою Чайлда–П'ю показники C_{max} та AUC підвищуються приблизно у 16 разів та 11 разів відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Дослідження взаємодії лікарських засобів. Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, OATP1B1 та OATP1B3 транспортерів. Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат ефлюксного транспортера білка резистентності раку молочної залози (BCRP), який може обмежувати кишкову абсорбцію і жовчний кліренс аторвастатину.

Таблиця 1

Вплив одночасно застосовуваних лікарських засобів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані лікарські засоби та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Співвідношення AUC[&]	Співвідношення C_{max} [&]
[#]Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,69	10.66
[#]Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг, разова доза	9,36	8,58
[#]Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/ пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів	8,28	22,00
[#]Телапревір 750 мг кожні 8 годин, 10 днів	20 мг, разова доза	7,88	10,60
[#, ‡]Саквінавір 400 мг 2 рази на добу/ритонавір 400 мг 2 рази на добу, 15 днів	40 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,93	4,31
[#]Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/ гразопревір 200 мг 1 раз на добу, 13 днів	10 мг, разова доза	1,94	4,34
[#]Симепревір 150 мг 1 раз на добу, 10 днів	40 мг, разова доза	2,12	1,70
[#]Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,54	5,38
[#]Дарунавір 300 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 9 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	3,45	2,25
[#]Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 4 дні	40 мг, разова доза	3,32	1,20
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг, разова доза	3,29	2,17
[#]Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,53	2,84
[#]Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	2,30	4,04
[#]Нелфінавір 1250 мг 2 рази на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	1,74	2,22
[#]Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг 1 раз на добу	1,37	1,16
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу, 28 днів	40 мг 1 раз на добу	1,51	1,00
Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу	1,33	1,38
Амлодипін 10 мг, разова доза	80 мг 1 раз на добу	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 рази на добу, 2 тижні	10 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів	1,00	0,89
Колестипол 10 мг 2 рази на добу, 28 тижнів	40 мг 1 раз на добу впродовж 28 тижнів	не застосовується	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 рази на добу, 17 днів	10 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	0,66	0,67

Ефавіренз 600 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг впродовж 3 днів	0,59	1,01
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 7 днів (при одночасному введенні) †	40 мг 1 раз на добу	1,12	2,90
#Рифампін 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) †	40 мг 1 раз на добу	0,20	0,60
#Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,35	1,00
#Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	1,03	1,02
#Боцепревір 800 мг 3 рази на добу, 7 днів	40 мг 1 раз на добу	2,32	2,66

& Співвідношення за методами лікування (одночасне застосування лікарського засобу з аторвастатином порівняно зі застосуванням аторвастатину окремо).

Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування».

* Повідомлялося про більше підвищення AUC (співвідношення AUC до 2,5) та/або C_{max} (співвідношення C_{max} до 1,71) при надмірному споживанні грейпфрутового соку (750 мл – 1,2 літра на добу або більше).

** Співвідношення, що грунтується на одиничній вибірці, взятій через 8–16 годин після застосування дози.

† 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 концентрації аторвастатину в плазмі крові.

‡ Доза комбінації препаратів саквінавір ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні в клінічних умовах, ймовірно, буде вищим, ніж те, що спостерігалося в цьому дослідженні. Тому слід з обережністю застосовувати препарат у найнижчій необхідній дозі.

Таблиця 2

Вплив аторвастатину на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів

Аторвастатин	Одночасно застосовуваний лікарський засіб та режим дозування		
	Препарат/доза (мг)	Співвідношення AUC	Співвідношення C_{max}
80 мг 1 раз на добу впродовж 15 днів	Антипірин 600 мг, одноразово	1,03	0,89
80 мг 1 раз на добу впродовж 14 днів	[#]Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу, 20 днів	1,15	1,20
40 мг 1 раз на добу впродовж 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу, 2 місяці: – норетистерон 1 мг – етинілестрадіол 35 мкг	 1,28 1,19	 1,23 1,30
10 мг 1 раз на добу	Типранавір 500 мг 2 рази на добу/ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	1,08	0,96
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 1400 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,73	0,82
10 мг 1 раз на добу впродовж 4 днів	Фосампренавір 700 мг 2 рази на добу/ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 14 днів	0,99	0,94

[#] Щодо клінічної значущості див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням у дорослих

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 ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Аторвакор® показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, лікарський засіб Аторвакор® показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Аторвакор®

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 у дорослих пацієнтів

- Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи IIa та IIb за класифікацією Фредріксона).

- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (тип IV 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 ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (такими як аферез ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

У дітей

- Як доповнення до дієти для зменшення рівня загального холестерину, ХС-ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у дітей віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається ^{3} 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або

б) холестерин ЛПНЩ ^{3} 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) та:

· у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або

· два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань наявні

у пацієнта дитячого віку.

Протипоказання.

- Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології.

- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

- Період вагітності та годування груддю.

- Одночасне застосування з противірусними препаратами для лікування гепатиту С глекапревіром/пібрентасвіром.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброєвої кислоти, ліпідомодифікувальних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 CYP 3A4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ і вірусу гепатиту С та ітраконазолу) (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Особливості застосування»).

Потужні інгібітори CYP 3A4. Аторвакор® метаболізується цитохромом Р450 3А4. Одночасне застосування препарату Аторвакор® з потужними інгібіторами CYP 3A4 може призвести до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від впливу на CYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування аторвастатину з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими противірусними препаратами для лікування HCV (наприклад, елбасвір/гразопревір) та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів 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 флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність CYP3A4, тому одночасне застосування цих лікарських засобів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину та проведення клінічного моніторингу стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

Грейпфрутовий сік. Містить один або більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше ніж 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні його у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже,

пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Аторвакор® у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеаз (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнтам, які приймають типранавір ритонавір або глекапревір пібрентасвір, слід уникати одночасного застосування препарату Аторвакор®. Пацієнтам, які приймають лопінавір ритонавір або симепревір, Аторвакор® слід застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір або фосампренавір ритонавір або елбасвір гразопревір, доза препарату Аторвакор® не повинна перевищувати 20 мг. При застосуванні пацієнтам, які приймають нелфінавір, доза препарату Аторвакор® не повинна перевищувати 40 мг, також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу стану пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Ітраконазол. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, щодо пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід проявляти обережність, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Циклоспорин. Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів. Метаболіти аторвастатину є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні лікарського засобу в дозі 10 мг з циклоспорином у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Аторвакор® та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Летермовір. Одночасне застосування аторвастатину у дозі 20 мг та летермовіру у дозі 480 мг на добу призводило до підвищення рівня впливу аторвастатину (співвідношення AUC: 3,29) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Летермовір являється інгібітором ефлюксних транспортерів P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 та печінкового транспортера OATP1B1/1B3, таким чином він підвищує рівень впливу аторвастатину. Доза лікарського засобу Аторвакор® не повинна перевищувати 20 мг на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози).

Ступінь опосередкованих лікарських взаємодій CYP3A та OATP1B1/1B3 на супутні лікарські засоби може бути різною при одночасному застосуванні летермовіру з циклоспорином. Застосування лікарського засобу Аторвакор® не рекомендується пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином.

Глекапревір і пібрентасвір, елбасвір та гразопревір. Супутнє застосування глекапреві ру та пібрентасвіру або елбасвіру та гразопревіру може призвести до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові та підвищеного ризику міопатії.

При одночасному застосуванні глекапревіру і пібрентасвіру з аторвастатином плазмова концентрація аторвастатину підвищується до 8,3 раза частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A інгібування, тому не рекомендується одночасне застосування лікарського засобу Аторвакор® пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять глекапревір та пібрентасвір.

При одночасному застосуванні елбасвіру та гразопревіру з аторвастатином плазмова концентрація аторвастатину підвищується до 1,9 раза частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A інгібування, тому доза лікарського засобу Аторвакор® не повинна перевищувати 20 мг на добу при застосуванні пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять елбасвір та гразопревір (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських засобів, що взаємодіють, подано у таблиці 3 (див. також розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Таблиця 3

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

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, типранавір ритонавір, глекапревір пібрентасвір, летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином	Уникати застосування аторвастатину
Кларитроміцин, ітраконазол, саквінавір ритонавір*, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір, елбасвір гразопревір, летермовір	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Нелфінавір	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу
Лопінавір ритонавір, симепревір, похідні фібринової кислоти, еритроміцин, азольні протигрибкові засоби, ліпідомодифікувальні дози ніацину, колхіцин	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі

*Застосовувати у найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил. У зв’язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Аторвакор® 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, Аторвакор® слід з обережністю застосовувати при сумісному застосуванні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

Ніацин. Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м’язів збільшується при

застосуванні лікарського засобу Аторвакор® у комбінації з ніацином, тому за таких умов слід розглянути можливість зниження дози даного лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Циметидин. Під час 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 в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол. Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (співвідношення концентрації аторвастатину 0,74) 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 застосування аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори транспорту. Інгібітори транспортних білків (наприклад, циклоспорин, летермовір) 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 знизити дозу та провести клінічний моніторинг 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. При одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами може підвищуватися ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу. Механізм цієї взаємодії (чи є вона фармакодинамічною або фармакокінетичною, або обох видів одночасно) дотепер невідомий. Зафіксовано випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком) у пацієнтів, які отримували комбінацію цих препаратів.

Якщо необхідне системне застосування фузидової кислоти, слід припинити застосування аторвастатину на весь період застосування фузидової кислоти (див.

розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин. При одночасному застосуванні багаторазових доз лікарського засобу Аторвакор® та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі крові підвищуються (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінок, які приймають Аторвакор®.

Варфарин. Аторвакор® не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні пацієнтам, які отримували 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.

Даптоміцин. Повідомлялося про випадки міопатії та/або рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-едуктази (наприклад, аторвастатину) з даптоміцином. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші лікарські засоби. Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування у процесі естрогензамісної терапії не супроводжується клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось.

Особливості застосування.

Скелетні м'язи

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

Аторвастатин, як і інші препарати групи статинів, іноді спричинює міопатію, що визначається болями у м'язах або слабкістю 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 засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ та вірусу гепатиту С), 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 крові, 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 дифузною міалгією, 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 лікарського засобу Аторвакор®. Лікування препаратом слід припинити у разі значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час застосування лікарських засобів цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у таблиці 3. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом Аторвакор® та будь-яким із цих препаратів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно стежити за станом пацієнтів щодо будь-яких симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом періодів титрування дози у бік збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримувальних доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатись потреба періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Терапію препаратом Аторвакор® слід тимчасово припинити або повністю відмінити будь-якому пацієнту з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або за наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад, тяжкої гострої інфекції, гіпотензії, хірургічної операції, травми, тяжких метаболічних, ендокринних та електролітичних розладів, а також неконтрольованих судом).

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) рівня сироваткових трансаміназ спостерігалося у 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин під час клінічних досліджень. Частота випадків цих відхилень від норми становила 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % для доз препарату 10 мг, 20 мг, 40 мг та 80 мг відповідно.

Під час клінічних досліджень препарату в одного пацієнта розвинулася жовтяниця. Підвищені показники функціональних проб печінки (ФПП) у інших пацієнтів не були пов'язані з жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Після зменшення дози, перерви у застосуванні препарату або припинення його застосування рівні трансаміназ поверталися до рівнів перед лікуванням або приблизно до цих рівнів без негативних

наслідків. 18 із 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників ФПП продовжували застосування аторвастатину у менших дозах.

Перед початком застосування лікарського засобу Аторвакор® рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та робити 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 разі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату Аторвакор® необхідно негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Аторвакор® слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Лікарський засіб протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

Ендокринна функція

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію надниркovозалозних та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не порушує адреналовий резерв. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає і чи взагалі впливає на систему «статеві залози – гіпофіз – гіпоталамус» у жінок у передменопаузний період. Слід бути обережним при одночасному застосуванні лікарського засобу групи статинів з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам з нещодавніми випадками інсульту або транзиторної ішемічної атаки

При post-hoc аналізі дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Запобігання інсульту шляхом різкого зменшення рівня холестерину), під час якого аторвастатин у дозі 80 мг на противагу плацебо застосовували 4731 пацієнту без ішемічної хвороби серця, які мали в анамнезі випадки інсульту або транзиторної ішемічної атаки протягом попередніх 6 місяців, спостерігалася більша частота випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з групою плацебо (55 випадків, 2,3 % у групі аторвастатину порівняно з 33 випадками, 1,4 % у групі плацебо; СР: 1,68, 95 % ДІ: 1,09, 2,59; p=0,0168). Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною в усіх групах лікування (17 та 18 для груп аторвастатину та плацебо відповідно). Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (38, 1,6 %), порівняно з групою плацебо (16, 0,7 %). Деякі початкові характеристики, у тому числі наявність випадків геморагічного та лакунарного інсульту під час включення до дослідження, асоціювалися з вищою частотою випадків геморагічного інсульту у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (див. розділ «Побічні

реакції»).

Серед 39828 пацієнтів, які отримували аторвастатин у клінічних дослідженнях, 15813 (40 %) пацієнтів були віком від 65 років, а 2800 (7 %) пацієнтів були віком від 75 років. Не спостерігалося жодної загальної відмінності у безпеці та ефективності препарату між цими пацієнтами та молодшими пацієнтами, так само, як не було зареєстровано жодних відмінностей у відповіді на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами згідно з іншим клінічним досвідом, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки пацієнти віком від 65 років схильні до міопатії, слід з обережністю призначати їм Аторвакор® .

Печінкова недостатність

Аторвакор® протипоказаний пацієнтам з активними захворюваннями печінки, включно зі стійким підвищенням рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «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 креатинкінази (КК) при:

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м’язової системи у сімейному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м’язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або зловживанні алкоголем.

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

Підвищення рівня лікарського засобу у плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та у разі 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 верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 5 разів), лікування починати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази

Рівень креатинкінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на вихідному 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 разі появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

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

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином або початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози лікарського засобу 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 разі встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких лікарських засобів можуть бути потужні інгібітори CYP3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол, летермовір та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом та іншими похідними фіброєвої кислоти, боцепревіром, еритроміцином, ніацином та езетимібом, телапревіром або з комбінацією телапревір/ритонавір також зростає ризик виникнення міопатії. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, потрібно ретельно зважити користь та ризики від такого лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів CYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Аторвастатин не можна призначати одночасно з фузидовою кислотою, яку застосовують

системно, або впродовж 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Пацієнтам, яким системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід призупинити на весь період застосування фузидової кислоти. У пацієнтів, які отримували фузидову кислоту та статини у комбінації, були зареєстровані випадки рабдоміолізу, в тому числі летальні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення будь-яких симптомів слабкості, болю або болісної чутливості у м'язах.

Терапію статинами можна продовжити через 7 днів після отримання останньої дози фузидової кислоти.

За виняткових обставин, коли потрібне довгострокове системне застосування фузидової кислоти, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування препарату Аторвакор® та фузидової кислоти слід розглядати тільки в індивідуальному порядку та здійснювати під ретельним наглядом лікаря.

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 Аторвакор® входить лактоза. У разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб Аторвакор® містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Терапія ліпідомодифікувальними 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 Аторвакор® можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Ризик міопатії та/або рабдоміолізу може підвищуватися при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, аторвастатину) та даптоміцину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути можливість тимчасового призупинення застосування лікарського засобу Аторвакор® пацієнтам, які застосовують даптоміцин, якщо тільки користь від одночасного застосування не переважає ризик. Якщо одночасного застосування не можна уникнути, слід контролювати рівень креатинкінази 2–3 рази на тиждень, а пацієнти

повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення будь-яких ознак або симптомів, що можуть свідчити про міопатію.

Обмеження застосування

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

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують «de novo» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічну реакцію»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу Аторвакор®. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Аторвакор® протипоказаний вагітним жінкам, оскільки не встановлена безпека його застосування вагітним і немає явної користі прийому ліпідознижувальних препаратів під час вагітності. Оскільки інгібітори ГМГ-КоА-редуктази знижують синтез холестерину та, можливо, синтез інших біологічно активних речовин, які є похідними холестерину, Аторвакор® може шкідливо впливати на плід. Прийом лікарського засобу Аторвакор® слід припинити, як тільки встановлена вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

Розрахунковий фоновий ризик значних вроджених мальформацій та викиднів для вказаної популяції невідомий. У загальній популяції США розрахунковий фоновий ризик значних вроджених мальформацій та викиднів при клінічно визнаних вагітностях становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

Контрацепція

Лікарський засіб Аторвакор® може завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Жінки репродуктивного віку мають бути проінформовані про необхідність ефективної контрацепції під час застосування даного лікарського засобу.

Клінічні дані

Обмежені опубліковані дані обсерваційних досліджень, метааналізів та клінічних випадків щодо застосування аторвастатину кальцію не показали підвищеного ризику виникнення серйозних вроджених мальформацій або викиднів.

Надходили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Проспективне спостереження приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися симвастатином або ловастатином, показало, що частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних смертей/мертвонароджень не перевищувала частоти, очікуваної для загальної популяції. Кількість випадків є достатньою, щоб виключити ≥ 3–4-кратне підвищення вроджених аномалій розвитку плода порівняно з фоновою частотою. У 89 %

вагітних, за якими вели проспективне спостереження, лікування препаратом розпочиналося до вагітності та припинялося під час I триместру після виявлення вагітності.

Період годування груддю

Аторвакор® протипоказаний під час годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, або на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак було показано, що інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко; аторвастатин наявний у молоці щурів. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом Аторвакор®, не слід годувати груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

Лікарський засіб має дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гіперліпідемія та змішана дисліпідемія

Рекомендована початкова доза препарату Аторвакор® становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня ХС-ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапію можна розпочинати із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон препарату Аторвакор® знаходиться у межах від 10 мг до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години незалежно від вживання їжі. Початкову та підтримувальні дози препарату Аторвакор® підбирають індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Аторвакор® слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

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

Рекомендована початкова доза препарату Аторвакор® становить 10 мг на добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг на добу (дози препарату, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози препарату слід підбирати індивідуально, відповідно до мети лікування. Коригування дози потрібно проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Доза препарату Аторвакор® для пацієнтів з гомозиготною сімейною

гіперхолестеринемією становить від 10 мг до 80 мг на добу. Аторвакор® необхідно застосовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування не доступні.

Одночасна гіполіпідемічна терапія

Аторвакор® можна застосовувати зі секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом застосовувати з обережністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Захворювання нирок не впливають ні на концентрацію лікарського засобу Аторвакор® у плазмі крові, ні на зниження рівня ХС-ЛПНЩ, тому коригування дози даного лікарського засобу для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Фармакокінетика» і «Особливості застосування»).

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

Слід уникати лікування препаратом Аторвакор® пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С глекапревір пібрентасвір, або летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином. Пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір ритонавір, Аторвакор® слід застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Пацієнтам, які приймають кларитроміцин, ітраконазол, елбасвір гразопревір, та пацієнтам з ВІЛ, які приймають у комбінації саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір або летермовір, терапевтичну дозу препарату Аторвакор® слід обмежити дозою 20 мг, також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Аторвакор®. Для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір, лікування препаратом Аторвакор® слід обмежити дозою до 40 мг. При супутньому призначенні аторвастатину з іншими інгібіторами протеаз рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози лікарського засобу Аторвакор® (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Діти.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Безпека та ефективність застосування аторвастатину встановлені для дітей віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до дієти для зниження загального холестерину, рівня ЛПНЩ та рівня аполіпопротеїну В, коли після адекватної спроби дієтотерапії зафіксовано:

• холестерин ЛПНЩ ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або

• холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) і

o у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні захворювання у родичів першого або другого ступеня або

o наявні два або більше інших факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

• Плацебо-контрольоване клінічне дослідження тривалістю 6 місяців за участю 187 хлопців та дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років. Пацієнти, які застосовували аторвастатин у дозі 10 мг або 20 мг щодня, мали загалом подібний профіль побічних реакцій порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу лікарського засобу на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат.

• Трирічне відкрите неконтрольоване дослідження за участю 163 дітей віком від 10 до 15 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, для яких підбирали дозу для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ <130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безпека та ефективність застосування аторвастатину при зниженні ХС-ЛПНЩ зазвичай відповідають показникам, які спостерігалися у дорослих пацієнтів, незважаючи на обмеження плану неконтрольованого дослідження.

Необхідна консультація дівчат після початку менструацій щодо контрацепції, якщо це доречно для них.

Довгострокової ефективності терапії аторвастатином, розпочатої в дитинстві для зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці, не встановлено.

Безпека та ефективність терапії аторвастатином не встановлена для дітей віком до 10 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Клінічна ефективність препарату у дозах до 80 мг на добу протягом 1 року була оцінена у неконтрольованому дослідженні у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

Передозування.

Специфічного лікування передозування препаратом Аторвакор® немає. У разі передозування пацієнта потрібно лікувати симптоматично та при необхідності використовувати підтримувальні заходи. Через високий ступінь зв’язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного збільшення кліренсу препарату Аторвакор® за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

У базі даних плацебо-контрольованого клінічного дослідження аторвастатину серед 16066 пацієнтів (8755 отримували аторвастатин та 7311 отримували плацебо; віковий діапазон 10–93 роки, 39 % – жінки; 91 % – європеоїдної раси, 3 % – негроїдної раси, 2 % – монголоїдної раси, 4 % – інші) з медіаною лікування, що становила 53 тижні, 9,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, та 9,5 % пацієнтів, які отримували плацебо, припинили застосування препарату через побічні реакції, незалежно від причинного зв’язку з препаратом. Зафіксовано п’ять найпоширеніших побічних реакцій у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою, вищою, ніж у групі плацебо: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

У пацієнтів, які застосовували аторвастатин у плацебо-контрольованих дослідженнях (n=8755), найчастіше спостерігалися такі побічні реакції (частота випадків > 2 % та вище, ніж у групі плацебо), незалежно від причинного зв’язку: назофарингіт (8,3 %), артралгія (6,9 %), діарея (6,8 %), біль у кінцівках (6,0 %), інфекції сечовивідних шляхів (5,7 %).

У таблиці 4 підсумовано частоту клінічних побічних реакцій, незалежно від причинного зв’язку, зареєстрованих у > 2 % пацієнтів та з частотою вищою, ніж у групі плацебо, у пацієнтів, які застосовували аторвастатин (n=8755), за даними 17 плацебо-контрольованих досліджень.

Таблиця 4

Клінічні побічні реакції, що виникали у > 2 % пацієнтів, які застосовували аторвастатин у будь-якій дозі та з частотою вищою, ніж у групі плацебо, незалежно від причинного зв’язку (% пацієнтів).

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

* У > 2 % пацієнтів, які застосовували аторвастатин у будь-якій дозі, частота побічних реакції була більше, ніж у групі плацебо.

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

Загальні порушення: відчуття нездужання, піреκсія.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм, гепатит, холестаз.

З боку скелетно-м'язової системи: м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля).

З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення активності КФК, гіперглікемія.

З боку нервової системи: жахливі сновидіння.

З боку дихальної системи: носова кровотеча.

З боку шкіри та її придатків: кропив'янка.

З боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах.

З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Частоту виникнення побічних реакцій визначали таким чином: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не підлягає оцінці за наявними даними).

З боку нервової системи: часто: головний біль; нечасто: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідко: периферична нейропатія; частота невідома: міастенія гравіс.

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

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто: біль у суглобах, біль у спині; рідко: міопатія, міозит, рабдоміоліз, розрив м'яза; дуже рідко: вовчаковий синдром.

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

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

З боку печінки та жовчного міхура: дуже рідко: печінкова недостатність.

З боку шкіри та сполучної тканини: нечасто: шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідко: ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ліхеноїдна реакція, спричинена лікарським засобом.

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

З боку крові та лімфатичної системи: рідко: тромбоцитопенія.

З боку судин: рідко: васкуліт.

З боку імунної системи: часто: алергічні реакції; дуже рідко: анафілаксія.

З боку органів зору: нечасто: затуманення зору; частота невідома: очна міастенія.

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

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали підвищення активності трансаміназ сироватки крові. Ці зміни зазвичай були слабко вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Клінічно значуще підвищення активності трансаміназ сироватки крові (перевищення ВМН більш ніж у 3 рази) спостерігали у 0,8 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Це підвищення мало дозозалежний характер та було оборотним у всіх пацієнтів.

У 2,5 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, спостерігали зростання активності КК сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала ВМН. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у процесі клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігався рівень, що перевищував ВМН більш ніж у 10 разів.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень:

інфекції сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт.

У дослідженні, яке включало 10305 учасників (віковий діапазон 40–80 років, 19 % жінок; 94,6 % представників європеоїдної раси, 2,6 % представників негроїдної раси, 1,5 % південно-азійського походження та 1,3 % змішаного походження/інших), які отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг щоденно (n=5 168) або плацебо (n=5 137), профіль безпеки та переносимості препарату у пацієнтів, які отримували аторвастатин, був порівнюваним з таким у групі плацебо впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 3,3 року.

У дослідженні, яке включало 2838 пацієнтів (у віковому діапазоні 39–77 років, 32 % жінок; 94,3 % представників європеоїдної раси, 2,4 % південно-азійського походження, 2,3 % афро-карибського походження та 1 % інших) з цукровим діабетом II типу, які отримували лікування

аторвастатином у дозі 10 мг на добу (n=1 428) або плацебо (n=1 410), не спостерігалося жодної різниці у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами лікування впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 3,9 року. Про жодні випадки рабдоміолізу не повідомлялося.

У дослідженні, яке включало 10001 пацієнта (віковий діапазон 29–78 років, 19 % жінок; 94,1 % представників європеоїдної раси, 2,9 % представників негроїдної раси, 1,0 % представників монголоїдної раси та 2,0 % інших) з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг на добу (n=5006) або аторвастатин у дозі 80 мг на добу (n=4995), спостерігалися більш серйозні небажані реакції та випадки припинення застосування препарату через небажані реакції у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину (92, 1,8 %; 497, 9,9 % відповідно), порівняно з групою пацієнтів, які отримували низькі дози препарату (69, 1,4 %; 404, 8,1 % відповідно), впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,9 року. Стійкі підвищення рівня трансаміназ (у 3 рази або більше вище верхньої межі норми, двічі впродовж 4–10 днів) спостерігалися у 62 (1,3 %) осіб, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг та у 9 (0,2 %) осіб, які отримували аторвастатин у дозі 10 мг. Підвищення рівнів КК (у 10 разів або більше вище верхньої межі нормального діапазону) були загалом низькими, але були вищими у групі пацієнтів, які отримували високі дози аторвастатину (13, 0,3 %), порівняно з групою пацієнтів, що отримували низькі дози аторвастатину (6, 0,1 %).

У дослідженні, яке включало 8888 пацієнтів (у віковому діапазоні 26–80 років, 19 % жінок; 99,3 % представників європеоїдної раси, 0,4 % представників монголоїдної раси, 0,3 % представників негроїдної раси та 0,04 % інших), які отримували аторвастатин у дозі 80 мг/добу (n=4439) або симвастатин у дозі 20–40 мг на добу (n=4449), не спостерігалося жодної відмінності у загальній частоті небажаних реакцій або серйозних небажаних реакцій між групами лікування впродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,8 року.

У дослідженні, яке включало 4731 пацієнта (віковий діапазон 21–92 роки, 40 % жінок; 93,3 % представників європеоїдної раси, 3,0 % представників негроїдної раси, 0,6 % представників монголоїдної раси та 3,1 % інших) без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з наявністю в анамнезі інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) протягом попередніх 6 місяців, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (n=2365) або плацебо (n=2366), упродовж періоду подальшого спостереження з медіаною тривалості 4,9 року спостерігалася вища частота випадків стійкого підвищення рівня печінкових трансаміназ (у 3 рази або більше вище верхньої межі норми двічі впродовж 4–10 днів) у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (0,9 %), порівняно з групою плацебо (0,1 %). Випадки підвищення рівня креатинкінази (у 10 разів вище верхньої межі норми) були рідкісними, але спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (0,1%), ніж у групі плацебо (0,0 %). Цукровий діабет був зареєстрований як небажана реакція у 144 пацієнтів (6,1 %) групи, що отримувала аторвастатин, та у 89 пацієнтів (3,8 %) групи плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

При post-hoc аналізі продемонстровано, що аторвастатин у дозі 80 мг зменшував частоту ішемічного інсульту (218 з 2365, 9,2 %, проти 274 з 2366, 11,6 %) та підвищував частоту випадків геморагічного інсульту (55 з 2365, 2,3 %, проти 33 з 2366, 1,4 %) порівняно з плацебо. Частота випадків летального геморагічного інсульту була подібною між групами (17 випадків у групі аторвастатину порівняно з 18 випадками у групі плацебо). Частота випадків нелетального геморагічного інсульту була значно вищою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин (38 випадків нелетального геморагічного інсульту), порівняно з групою плацебо (16 випадків нелетального геморагічного інсульту). Виявилося, що пацієнти, які вступили до

дослідження з геморагічним інсультом в анамнезі, отримали підвищений ризик геморагічного інсульту (7 (16 %) аторвастатин проти 2 (4 %) плацебо).

Значущих відмінностей між групами лікування щодо летальності з усіх причин не спостерігалося: 216 (9,1 %) у групі, що отримувала аторвастатин у дозі 80 мг/добу, проти 211 (8,9 %) у групі плацебо. Частина пацієнтів, які померли через серцево-судинну патологію, була чисельно меншою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (3,3 %), ніж у групі плацебо (4,1 %). Частина пацієнтів, які померли не через серцево-судинну патологію, була чисельно більшою у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг (5,0 %), ніж у групі плацебо (4,0 %).

Побічні реакції під час клінічних досліджень застосування аторвастатину у дітей:

Під час 26-тижневого контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (віком від 10 до 17 років) (n=140, 31 % – жіночої статі; 92 % – представники європеоїдної раси, 1,6 % – представники негроїдної раси, 1,6 % – представники монголоїдної раси та 4,8 % – представники інших етнічних груп) профіль безпеки та переносимості аторвастатину у дозі від 10 мг до 20 мг на добу як доповнення до дієти для зниження загального холестерину, рівня ХС-ЛПНЩ та рівня аполіпопротеїну В був загалом подібним до профілю плацебо.

Досвід постреєстраційного застосування препарату.

Протягом постреєстраційного застосування аторвастатину були виявлені нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням препарату.

До небажаних реакцій, пов’язаних із лікуванням аторвастатином, зареєстрованих після виходу препарату на ринок незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв’язку, належать: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз, міозит, підвищена втомлюваність, розрив сухожилля, летальна та нелетальна печінкова недостатність, запаморочення, депресія, периферична нейропатія, панкреатит та інтерстиціальна хвороба легень.

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

Надходили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (втрата пам’яті, безпам’ятність, амнезія, порушення пам’яті, сплутаність свідомості), пов’язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Загалом вони не належали до категорії серйозних небажаних реакцій та були оборотними після припинення прийому статинів, мали різний час до початку прояву (від 1 дня до кількох років) та зникнення (медіана тривалості становила 3 тижні).

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

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції:

З боку кровоносної та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

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

Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах.

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині; рідко: розрив м'яза; дуже рідко: вовчаковий синдром.

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

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності АЛТ, підвищення активності КФК крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: № 30 (10х3), № 60 (10х6) у блістерах, вкладених в пачку.

Таблетки по 20 мг: № 30 (10х3), № 40 (10х4) у блістерах, вкладених в пачку.

Таблетки по 40 мг: № 30 (10х3) у блістерах, вкладених в пачку.

Таблетки по 80 мг: № 30 (6х5) у блістерах, вкладених в пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.