

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ТОРВАКАРД® КРИСТАЛ (TORVACARD® CRYSTAL)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* аторвастатин (у формі аторвастатину кальцію тригідрату);

1 таблетка містить аторвастатину 10 мг (еквівалентно аторвастатину кальцію тригідрату 10,823 мг) або 20 мг (еквівалентно аторвастатину кальцію тригідрату 21,647 мг), або 40 мг (еквівалентно аторвастатину кальцію тригідрату 43,294 мг);

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, повідон К12, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; плівкова оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), лактози моногідрат.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 10 мг: двоопуклі круглі таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 20 мг: двоопуклі круглі таблетки жовтуватого кольору, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 40 мг: двоопуклі круглі таблетки від оранжево-жовтого до жовто-оранжевого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

холестерину.

Аторвастатин 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 шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; аторвастатин також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок.

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

#### *Фармакокінетика.*

**Всмоктування.** Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому та максимальна його концентрація у плазмі крові досягається протягом 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Низьку системну доступність препарату пов'язують з передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, з огляду на показники  $C_{max}$  та АUC (площа під кривою «концентрація-час»), зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним при прийомі препарату як з їжею, так і окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові була нижчою (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  за показниками АUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зниження рівня холестерину 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 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення препарату в еритроцити. На підставі спостережень вважається, що у щурів аторвастатин здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

**Метаболізм.** Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. При 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 Р450 3А4 (СYP 3А4), що узгоджується з підвищеними концентраціями аторвастатину у 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 внаслідок печінкового та/чи позапечінкового метаболізму, однак цей препарат, 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 менше ніж 2 % дози виділяється з сечею.

#### *Особливі популяції пацієнтів*

**Пацієнти літнього віку.** Концентрація аторвастатину у плазмі є вищою ( $C_{\max}$  – приблизно 40 %, AUC – 30 %) у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих добровольців. 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 в дітей виявився подібним до кліренсу в дорослої людини при масштабуванні алометрично за масою тіла, оскільки маса тіла була єдиною значною коваріацією в популяційній фармакокінетичній моделі аторвастатину із даними, які включали дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (у віці від 10 до 17 років,  $n = 29$ ), у відкритому 8-тижневому дослідженні.

**Стать.** Концентрація аторвастатину у плазмі крові жінок відрізняється від концентрації від такої у чоловіків ( $C_{\max}$  приблизно на 20 % вища та AUC на 10 % нижча). Однак, немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину у чоловіків та жінок.

**Порушення функції нирок.** Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або на зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози препарату для пацієнтів з порушеннями функції нирок не потрібне (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

**Гемодіаліз.** Незважаючи на те, що за участю пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводились, вважається, що гемодіаліз не підвищує значущим чином кліренс аторвастатину, оскільки препарат інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

**Печінкова недостатність.** Концентрація аторвастатину у плазмі крові помітно підвищена у пацієнтів з хронічною алкогольною хворобою печінки. Показники  $C_{\max}$  та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення  $C_{\max}$  та AUC підвищуються приблизно 16-кратно та 11-кратно 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 препаратів на фармакокінетику аторвастатину

Одночасно застосовувані препарати та режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Співвідношення AUC <sup>&amp;</sup>	Співвідношення C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup>
#Циклоспорин, 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів	8,69	10,66
#Типранавір, 500 мг двічі на добу/ритонавір, 200 мг двічі 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 двічі на добу/ ритонавір, 400 мг двічі 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 двічі на добу, 9 днів	80 мг 1 раз на добу впродовж 8 днів	4,54	5,38
#Дарунавір, 300 мг двічі на добу/ ритонавір, 100 мг двічі 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 двічі на добу/ритонавір, 100 мг двічі 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 г 2 рази на добу, 24 тижня	40 мг 1 раз на добу впродовж 8 тижнів	Не застосовується	0,74**
Маалокс ТС <sup>®</sup> , 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 застосуванні) <sup>†</sup>	40 мг 1 раз на добу	1,12	2,90
#Рифампін, 600 мг 1 раз на добу, 5 днів (окремими дозами) <sup>†</sup>	40 мг 1 раз на добу	0,20	0,60

#Гемфіброзил, 600 мг двічі 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 у порівнянні з застосуванням аторвастатину окремо).

# 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 (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 ґрунтується 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 відстрочений прийом аторвастатину після застосування рифампіну пов'язаний зі значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

‡ Доза комбінації препаратів саквінавір ритонавір у цьому дослідженні не є клінічно застосовуваною дозою. Підвищення експозиції аторвастатину при застосуванні у клінічних умовах, імовірно, буде більшим, ніж те, що спостерігалось у цьому дослідженні. Тому застосовувати препарат слід з обережністю та у найнижчій ефективній 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 10 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	1,28	1,23
	- норетистерон, 1 мг - етинілестрадіол, 35 мкг	1,19	1,30

10 мг 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

\* Для отримання інформації про клінічну значущість 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 ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Торвакард® Кристал 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 кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Торвакард® Кристал показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Торвакард® Кристал 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, для зменшення підвищення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину 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 підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип IV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип III за класифікацією Фредріксона) у разі, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо такі методи лікування недоступні.

### *У дітей*

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

а) холестерин ЛПНЩ залишається <sup>3</sup> 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) або

б) холестерин ЛПНЩ <sup>3</sup> 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 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.

Вагітність та період годування груддю.

Репродуктивний вік пацієнтки, якщо контрацептивні засоби не застосовуються.

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

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікуючих доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4 (CYP 3A4) (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ і вірусу гепатиту С та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

*Потужні інгібітори CYP 3A4.* Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами CYP 3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1 та детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на CYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP 3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом, деякими противірусними препаратами для лікування HCV (наприклад елбасвіру/гразопревіру) 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.

Помірні інгібітори CYP 3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові (див. таблицю 1). Одночасне застосування еритроміцину та статинів підвищує ризик розвитку міопатії. Дослідження впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність CYP 3A4, отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів CYP 3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину та проведення клінічного моніторингу стану пацієнта. Також клінічний моніторинг стану пацієнта рекомендовано проводити після початку лікування інгібітором або після корекції його дози.

*Грейпфрутовий сік* містить один або більше компонентів, що інгібують CYP 3A4 та можуть підвищувати концентрацію 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 аторвастатину у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Торвакард® Кристал 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнтам, які приймають типранавір ритонавір або глекапревір пібрентасвір, слід уникати одночасного застосування препарату Торвакард® Кристал. Пацієнтам, які приймають лопінавір ритонавір або симепревір, препарат Торвакард® Кристал слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі. Для пацієнтів, які приймають саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір або елбасвір гразопревір, доза препарату Торвакард® Кристал не повинна перевищувати 20 мг. При застосуванні пацієнтам, які приймають нелфінавір доза препарату Торвакард® Кристал не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується



проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «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, пацієнтам, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза препарату Торвакард® Кристал перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів. Метаболіти аторвастатину є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки препарату Торвакард® Кристал (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування препарату Торвакард® Кристал 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 ефлюкських транспортерів P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 та печінкового транспортера OATP1B1/1B3, таким чином він підвищує рівень впливу аторвастатину. Доза препарату Торвакард® Кристал не повинна перевищувати 20 мг на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ступінь опосередкованих лікарських взаємодій CYP3A та OATP1B1/1B3 на супутні препарати, може бути різною при одночасному застосуванні летермовіру з циклоспорином. Застосування препарату Торвакард® Кристал не рекомендується пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином.

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

При одночасному застосуванні глекапревіру і пібрентавіру з аторвастатином плазмова концентрація аторвастатину підвищується до 8,3 раза частково через BCRP, OATP1B1/1B3 та CYP3A інгібування, тому не рекомендується одночасне застосування препарату Торвакард® Кристал 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 препарату Торвакард® Кристал не повинна перевищувати 20 мг на добу при застосуванні пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що містять елбасвір та гразопревір (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських засобів, що взаємодіють, підсумовано у

таблиці 3 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

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, ліпідомодифікуючі дози ніацину, колхіцин	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі

\* Застосовувати з обережністю та в найменшій ефективній дозі.

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

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

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

*Дилтіазему гідрохлорид.* Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) підвищує концентрацію 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, знижує концентрацію аторвастатину у 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 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 транспорту.* Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин, лєтермовір) 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.* 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, чи обох видів одночасно) на сьогодні невідомий. Повідомлялося про 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 аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину у 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 АУС для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це слід брати до уваги при виборі перорального контрацептиву для жінки, яка приймає Торвакард® Кристал.

*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, у 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 естрогенозамісної терапії не супроводжувалось клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами 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 порушення функції нирок може бути фактором ризику 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 засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP 3A4 (наприклад кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ та вірусу гепатиту С), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої 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 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 разі значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні лікарських засобів, зазначених у таблиці 3. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препаратом Торвакард® Кристал та будь-яким з цих препаратів, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких проявів 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 засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися доцільність періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти

випадкам тяжкої міопатії.

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

Терапію препаратом Торвакард® Кристал слід тимчасово або повністю припинити у разі гострого, серйозного стану, що вказує на розвиток міопатії, або при 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, асоціюються з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки. Стійке підвищення (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми, яке виникло 2 рази або більше) рівнів сироваткових трансаміназ спостерігалось 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, 20, 40 та 80 мг відповідно.

Під час клінічних досліджень препарату в одного пацієнта розвинулась 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 залишкових явищ. 18 з 30 пацієнтів зі стійким підвищенням показників функціональних проб печінки продовжували лікування аторвастатином у менших дозах.

Перед тим як розпочинати терапію аторвастатином, рекомендується отримати результати аналізів щодо 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 разі 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.

Торвакард® Кристал слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Торвакард® Кристал 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 у сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію стероїдів надниркових залоз та/або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не порушує

адреналовий резерв. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином препарат впливає та й 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 засобами, 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 post-hoc аналізі дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Запобігання інсульту шляхом різкого зменшення рівнів 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 Торвакард® Кристал 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 спостерігалася 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 старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати аторвастатин пацієнтам літнього віку.

*Печінкова недостатність.* Аторвастатин протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, включаючи стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

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 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 (понад 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та застосування особливим популяціям пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»), у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та очікуваної 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 креатинкінази. Рівень креатинкінази (КК) не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити інтерпретацію 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 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 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 встановлено діагноз рабдоміолізу (або є підозра 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 препаратів є потужні інгібітори СYP 3A4 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 гемфіброзілом та іншими похідними фібрової кислоти, боцепревіром, еритроміцином, ніацином та езетимібом, телапревіром або з комбінацією телапревір/ритонавір також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо,

слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідне одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики такого лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у разі застосування потужних інгібіторів СYP 3A4 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 Торвакард® Кристал 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 Торвакард® Кристал входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікуючими препаратами повинна бути однією зі складових комплексної терапії для пацієнтів зі значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли дієта, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також застосування інших немедикаментозних заходів були недостатніми. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця прийом препарату Торвакард® Кристал 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.*

*Вагітність.*

*Оцінка ризиків.* Аторвастатин 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, Торвакард® Кристал може шкідливо впливати на плід. Прийом препарату Торвакард® Кристал 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*

Торвакард® Кристал може завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Жінки репродуктивного віку мають бути проінформовані про необхідність ефективної контрацепції під час лікування цим препаратом.

*Клінічні дані*

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

Находили рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Проспективне спостереження приблизно 100 випадків вагітностей у жінок, які лікувалися симвастатином чи 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  $\geq 3-4$ -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.* Аторвастатин протипоказаний під час годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на дитину, яку годують груддю, чи на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що інший лікарський засіб цього класу потрапляє у грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні побічні реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування аторвастатином, не слід годувати груддю (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 роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Гіперліпідемія і змішана дисліпідемія.* Рекомендована початкова доза препарату Торвакард® Кристал 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 Торвакард® Кристал 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. Початкову та підтримуючі дози препарату Торвакард® Кристал слід підбирати індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Торвакард® Кристал слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

*Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком від 10 до 17 років).* Рекомендована початкова доза препарату Торвакард® Кристал становить 10 мг/добу; звичайний діапазон доз становить від 10 до 20 мг перорально один раз на добу. Дози препарату слід підбирати індивідуально, відповідно до мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.* Доза препарату Торвакард® Кристал для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Торвакард® Кристал слід використовувати як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферезу ЛПНЩ) або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія.* Торвакард® Кристал можна застосовувати із секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом призначати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок.* Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні препарату Торвакард® Кристал; отже, коригування дози для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

*Дозування для пацієнтів, які приймають циклоспорин, кларитроміцин, ітраконазол, летермовір або певні інгібітори протеаз.* Слід уникати лікування аторвастатином пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ типранавір ритонавір або інгібітори протеази вірусу гепатиту С глекапревір пібрентасвір, або летермовір при одночасному застосуванні з циклоспорином. Пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір ритонавір, аторвастатин слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі. Пацієнтам, які приймають кларитроміцин, ітраконазол, елбасвір grazопревір, або пацієнтам з ВІЛ, які приймають комбінації саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір або фосампренавір ритонавір або летермовір, терапевтичну дозу препарату Торвакард® Кристал слід обмежити дозою у 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої ефективної дози препарату Торвакард® Кристал.

Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування аторвастатином слід обмежити дозою до 40 мг. При супутньому призначенні аторвастатину з іншими інгібіторами протеаз рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої ефективної дози препарату Торвакард® Кристал (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***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 відмічаються:

- холестерин ЛПНЩ  $\geq 190$  мг/дл (4,91 ммоль/л) або
- холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  мг/дл (4,14 ммоль/л) і
- у сімейному анамнезі наявна сімейна гіперхолестеринемія або ранні серцево-судинні захворювання у родичів першого або другого ступеня або
- присутні два або більше інші фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Показання для застосування препарату Торвакард® Кристал підтвержене 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 отримували лікування аторвастатином у дозі 10 мг або 20 мг щодня, мали загалом подібний профіль побічних реакцій до такого у пацієнтів, які отримували плацебо. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату 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 холестерину ЛПНЩ, як правило, 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 пацієнта.

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

#### **Побічні реакції.**

У зв'язку з тим, що клінічні дослідження проводяться в різних умовах, частоту виникнення побічних 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 спостерігаються у клінічній практиці.

У базі даних плацебо-контрольованого клінічного дослідження препарату аторвастатину серед 16066 пацієнтів (8755 отримували аторвастатин та 7311 отримували плацебо; віковий діапазон 10–93 роки, 39 % жінок, 91 % європеїдної 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 небажані реакції, незалежно від причинного зв'язку з препаратом. П'ять найбільш поширених небажаних реакцій у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, що призводили до припинення застосування препарату та траплялися з частотою, вищою, ніж у групі плацебо, були: міалгія (0,7 %), діарея (0,5 %), нудота (0,4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (0,4 %) та печінкових ферментів (0,4 %).

У пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином у плацебо-контрольованих дослідженнях (n=8755), найчастіше спостерігалися такі небажані реакції (частота випадків 2 % або більше 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 %) та інфекція сечовивідних шляхів (5,7 %).

У таблиці 4 підсумовується частота клінічних небажаних реакцій, незалежно від причинного зв'язку, зареєстрованих у 2 % пацієнтів або більше та з частотою, вищою, ніж у групі плацебо, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом аторвастатином (n=8755), за даними 17 плацебо-контрольованих досліджень.

Клінічні побічні реакції, що виникали у 2 % пацієнтів та більше, які отримували лікування будь-якою дозою аторвастатину, 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
Інфекція 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

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

*загальні порушення:* відчуття нездужання, пірексія;

*з боку травної системи:* шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм, гепатит, холестази;

*з боку скелетно-м'язової системи:* м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);

*з боку метаболізму та харчування:* підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, гіперглікемія;

*з боку нервової системи:* кошмарні 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:* лейкоцитозурія;

*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 ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); надзвичайно рідко ( $< 1/10000$ ).

*Порушення функції нервової системи:* часто: головний біль; нечасто: запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; рідко: периферичні нейропатії.

*Порушення функції шлунково-кишкового тракту:* часто: запор; нечасто: панкреатит, блювання.

*Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто: біль у суглобах, біль у спині; рідко: міопатія, міозит, рабдоміоліз.

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

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

*Порушення функції печінки та жовчного міхура:* надзвичайно рідко: печінкова недостатність.

*Порушення з боку шкіри та сполучної тканини:* нечасто: шкірні висипання, свербіж, алопеція; рідко: ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

*Розлади дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто: біль у горлі та гортані.

*Розлади системи крові та лімфатичної системи:* рідко: тромбоцитопенія.

*Розлади імунної системи:* часто: алергічні реакції; надзвичайно рідко: анафілаксія.

*Розлади органів зору:* нечасто: затуманення зору.

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* часто: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази 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 слабо вираженими, тимчасовими та не потребували втручання або лікування. Клінічно значуще підвищення активності трансаміназ сироватки крові (перевищення верхньої межі норми 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 креатинкінази сироватки крові, що більш ніж у 3 рази перевищувала верхню межу норми. Це збігається зі спостереженнями при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у ході клінічних досліджень. У 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, спостерігалися рівні, що перевищували верхню межу норми більш ніж у 10 разів.

Побічні реакції, які виникли під час клінічних досліджень: інфекція сечовивідного тракту, цукровий діабет, інсульт.

У дослідженні ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), яке включало 10305 учасників (віковий діапазон 40–80 років, 19 % жінок; 94,6 % представників європеїдної 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 CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), яке включало 2838 пацієнтів (у віковому діапазоні 39–77 років, 32 % жінок; 94,3 % представників європеїдної 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 спостерігалось 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 TNT (Treating to New Targets Study), яке включало 10001 пацієнта (віковий діапазон 29–78 років, 19 % жінок; 94,1 % представників європеїдної 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 IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering Study), яке включало 8888 пацієнтів (у віковому діапазоні 26–80 років, 19 % жінок; 99,3 % представників європеїдної 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 спостерігалось 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 SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), яке включало 4731 пацієнта (віковий діапазон 21–92 роки, 40 % жінок; 93,3 % представників європеїдної 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). Виявилось, 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 спостерігалось: 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 (у віці від 10 до 17 років) (n = 140, 31 % – жіночої статі; 92 % – представники європеїдної 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 холестерину 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 побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням аторвастатином, зареєстрованих після виходу препарату на ринок, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку, належать реакції: 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.

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

Находили рідкісні постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (такі як 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, вони не належали до категорії серйозних побічних реакцій та були оборотними після припинення прийому статинів; час до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні) був різним.

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

Під час постмаркетингових спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

*Порушення функції кровоносної та лімфатичної систем: тромбоцитопенія.*

*Порушення функції імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (у тому числі анафілактичний шок).*

*Порушення метаболізму та харчування: збільшення маси тіла.*

*Порушення функції нервової системи: головний біль, гіпестезія, дисгевзія.*

*Розлади шлунково-кишкового тракту: біль у животі.*

*Порушення функції органів слуху та лабіринту: шум у вухах.*

*Шкіра та підшкірна тканина: кропив'янка.*

*Порушення функції скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, біль у спині.*

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

*Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.*

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Не потребує спеціальних умов зберігання.

**Упаковка.**

Таблетки по 10 мг і 20 мг: № 30 (15x2), № 90 (15x6) – по 15 таблеток у блістері, по 2 або 6 блістерів в картонній коробці.

Таблетки по 40 мг: № 30 (10x3) – по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** за рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Зентіва».

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

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

**Заявник.**

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А.