

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**24.01.2019 № 192**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/9658/01/01**  
**№ UA/9658/01/02**  
**№ UA/9658/01/03**  
**№ UA/9658/01/04**

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

**ETCET<sup>®</sup>**  
**(ATSAT<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію еквівалентно аторвастатину 10 мг, 20 мг, 40 мг або 80 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію карбонат, повідон К30, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry 03F84827 рожевий\*;

\* Opadry 03F84827 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид червоний (E 172).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки, вкриті оболонкою 10 мг, 20 мг:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору з написом «10» або «20» з одного боку;

*таблетки, вкриті оболонкою 40 мг, 80 мг:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою рожевого кольору, гладенькі з обох боків.

**Фармакотерапевтична група.**

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

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

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ та кількість частинок ЛПНЩ. Аторвастатин спричиняє виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин ефективно знижує рівень холестерину

(ХС) ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, а це група, яка не завжди реагувала на терапію гіполіпідемічними засобами.

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

Було показано, що аторвастатин знижує концентрації загального холестерину (30 – 46 %), ХС ЛПНЩ (41 – 61 %), аполіпопротеїну В (34 – 50 %) та ТГ (14 – 33 %), спричиняючи варіабельне підвищення рівня ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А у ході дослідження, в якому вивчали дозозалежність його ефекту. Ці результати узгоджуються з даними щодо хворих із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, неродинними формами гіперхолестеринемії та змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

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

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

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

#### Розподіл

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

#### Метаболізм

Аторвастатин значною мірою метаболізується, утворюючи при цьому орто- і парагідроксильовані похідні та різні продукти  $\beta$ -окиснення. *In vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти проявляють інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази, еквівалентну дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* підтверджують важливість біотрансформації аторвастатину під впливом цитохрому Р450 3А4. Одночасний прийом аторвастатину та еритроміцину, інгібітора цитохрому Р450 3А4, призводить до підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Дослідження *in vitro* також підтверджують той факт, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому Р450 3А4. При одночасному застосуванні аторвастатину та терфенадину, який в основному метаболізується системою цитохрому Р450 3А4, концентрація останнього у плазмі крові майже не змінюється. Таким чином, малоімовірно, що застосування цитохрому може значно змінити фармакокінетику інших субстратів цитохрому Р450 3А4. У тварин ортогідроксильований метаболіт зазнає подальшої глюкуронізації.

## Виділення

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

## Популяції хворих

### *Пацієнти літнього віку*

Концентрація аторвастатину в плазмі крові у здорових літніх людей (віком  $\geq 65$  років) вища, ніж у молодших (приблизно на 40 % від максимальної концентрації та на 30 % від рівня AUC). Доступні дані свідчать, що ефективність та безпека у людей літнього віку не відрізняється від таких у загальній популяції.

### *Діти*

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

### *Стать*

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

### *Ниркова недостатність*

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

### *Гемодіаліз*

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

### *Печінкова недостатність*

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

### *SLCO1B1 поліморфізм.*

У пацієнтів із поліморфізмом SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції аторвастатину, що може призвести до збільшення ризику розвитку рабдоміолізу.

## **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, Етсет<sup>®</sup> показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів із 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 Етсет<sup>®</sup> показаний для:

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

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Етсет<sup>®</sup> 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 з застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

### *Гіперліпідемія*

#### *У дорослих пацієнтів*

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

-Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).

-Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.

-Для зменшення рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.

#### *У дітей*

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

а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл (4,91 ммоль/л) або

б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  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.**

- Захворювання печінки у гострій фазі, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології.
- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.
- Вагітність.
- Лактація.

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

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброєвої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP 3A4 (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

***Потужні інгібітори СYP 3A4.*** Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення його концентрацій у плазмі крові (див. детальну інформацію, наведену нижче). Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад із циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

***Помірні інгібітори СYP 3A4*** (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові.

Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP 3A4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP 3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

*Грейпфрутовий сік.*

Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно з застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Комбінація інгібіторів протеаз.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапівіром, порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапівір, слід уникати одночасного їх застосування з препаратом Етсет<sup>®</sup>. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг та застосовувати їх слід з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепівір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг. Також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу за пацієнтами.

*Ітраконазол.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося 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 аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 1 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

*Гемфіброзил.* У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфібросилом слід уникати сумісного застосування аторвастатину з гемфібросилом (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші фібрати.* Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, аторвастатин слід застосовувати з обережністю при сумісному застосуванні 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 аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування»).

*Рифампіцин або інші індуктори CYP3A4.* Одночасне застосування аторвастатину з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад, ефавіренц, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування препарату Етсет<sup>®</sup> з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

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

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

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

*Колестипол.* Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (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 транспортних білків.* Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину. 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.

*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) все ще невідомий. Повідомляли 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 приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає Етсет<sup>®</sup>.

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

*Колхіцин.* При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомляли про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин із колхіцином.

*Інші лікарські засоби.*

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естроген-замісної терапії не супроводжувалось клінічно значущими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

Таблиця 1.

<b>Взаємодії лікарських засобів, пов'язані з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу</b>	
Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір) Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу

\*Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі.

### **Особливості застосування.**

#### Вплив на скелетні м'язи.

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

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

Надходили рідкісні повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується наступними ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія проявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з 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 ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення прийому препарату Етсет<sup>®</sup>. Лікування препаратом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування міопатії або підозри на неї.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібіторів протеази вірусу гепатиту С телапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимикотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії препарату Етсет<sup>®</sup> та похідних

фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційну перевагу та ризику, а також ретельно спостерігати за станом пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого періоду титрування дози при збільшенні дози 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 доцільно періодично визначати активність КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти розвитку тяжкої міопатії.

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

Терапію препаратом Етсет<sup>®</sup> слід тимчасово або повністю припинити для пацієнтів з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або у разі наявності фактора ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад, тяжка гостра інфекція, артеріальна гіпотензія, хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

#### Порушення функції печінки.

Зафіксовано, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функції печінки.

Після зменшення дози аторвастатину, перерви у застосуванні препарату або припиненні його застосування рівень трансаміназ повертався до значень, зафіксованих перед лікуванням або приблизно до цих рівнів без остаточних явищ. Перед тим як розпочинати терапію препаратом, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно у разі клінічної потреби. Повідомляли про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату Етсет<sup>®</sup> лікування необхідно негайно припинити. Якщо інша причина серйозного ураження печінки не встановлена, застосування статинів не слід відновлювати.

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

#### Ендокринна функція.

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

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирниковозалозних та/або гонадних стероїдів. Аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу у плазмі крові та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднювальну здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, чи впливає препарат на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальний період. Слід бути обережними при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

#### Геморагічний інсульт.

Терапія аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, збільшує частоту виникнення геморагічних інсультів. У пацієнтів, у яких геморагічний інсульт виник на початку терапії, ризик повторного геморагічного інсульту збільшувався. Аторвастатин у дозі 80 мг зменшує загальну кількість інсультів та кількість випадків серцево-судинних захворювань.

#### Пацієнти літнього віку (понад 65 років).



Не спостерігалось жодної загальної відмінності у безпечності та ефективності препарату між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами, проте не можна виключати більшу чутливість деяких старших пацієнтів. Оскільки літній вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Етсет<sup>®</sup> людям літнього віку.

#### Перед початком лікування.

Аторвастатин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з наявністю чинників, які сприяють виникненню рабдоміолізу. Визначати рівень КФК перед початком лікування статинами необхідно в таких випадках: при нирковій недостатності; гіпотиреозі; наявності спадкових м'язових захворювань в індивідуальному або сімейному анамнезі; якщо раніше при лікуванні статинами або фібратами спостерігалася м'язова токсичність; якщо пацієнт раніше переніс захворювання печінки та/або вживає алкоголь; у пацієнтів літнього віку (віком від 70 років) необхідність проведення цього дослідження визначається з урахуванням наявності інших чинників, які сприяють розвитку рабдоміолізу; у випадках можливого збільшення концентрації аторвастатину у плазмі крові, наприклад при взаємодії з лікарськими засобами і в особливих групах пацієнтів, у тому числі генетичні субпопуляції (див. розділ «Фармакокінетика»).

У подібних ситуаціях необхідно ретельно зважити співвідношення користь/ризик лікування. Рекомендується проводити ретельний клінічний моніторинг. При значному підвищенні початкового рівня КФК (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) лікування цим препаратом не починають.

#### Визначення рівня КФК.

Визначення рівня КФК не слід проводити після інтенсивних фізичних навантажень або у разі наявності будь-яких інших чинників, які можуть підвищувати рівень КФК, оскільки це може призвести до неточних результатів. При значному підвищенні початкового рівня КФК (більш ніж у 5 разів порівняно з ВМН) рекомендується повторне проведення дослідження через 5-7 днів, щоб підтвердити отримані результати.

#### Під час лікування.

- Пацієнти повинні негайно повідомляти лікаря про усі випадки виникнення болю у м'язах, про судоми або слабкість, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням і підвищенням температури тіла;
- якщо подібні симптоми виникають під час лікування аторвастатином, необхідно визначити рівень КФК. У разі значного підвищення цього показника (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) препарат необхідно відмінити;
- при м'язових симптомах тяжкого ступеня, які спричиняють значний дискомфорт, навіть якщо рівень КФК менш ніж у 5 разів перевищує ВМН, лікування необхідно припинити;
- якщо симптоми повністю зникають і рівень КФК повертається до норми, тоді можна знову призначити аторвастатин або інший препарат групи статинів, зменшивши його дозу; пацієнт повинен перебувати під постійним наглядом лікаря;
- лікування аторвастатином необхідно припинити при клінічно значущому підвищенні рівня КФК (більше ніж у 10 разів порівняно з ВМН) або у разі діагностованого рабдоміолізу чи підозри на його виникнення.

#### Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, такими як потужні інгібітори СУР3А4, або транспортними білками (наприклад, циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, позаконазол та інгібітори ВІЛ-протеази, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір).

При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фіброєвої кислоти, боцепревіром, еритроміцином, ніацином та езетимібом, теллапривіром або комбінації теллапревіру/ритонавіру також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та вищезазначеними засобами, слід ретельно зважити користь та ризик одночасного застосування. Якщо пацієнти приймають препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується зменшити

дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СУР3А4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Аторвастатин не можна застосовувати одночасно з системним застосуванням фузидової кислоти або впродовж 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, у яких 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 порекомендувати 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 Етсет<sup>®</sup> та фузидової кислоти слід розглядати тільки в індивідуальному порядку та здійснювати під ретельним наглядом лікаря.

#### Інтерстиціальне захворювання легень.

Під час лікування деякими статинами (особливо під час тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціального захворювання легень. Симптоми можуть включати диспное, непродуктивний кашель, загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла, гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальне захворювання легень лікування статинами слід призупинити.

#### Обмеження застосування.

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

*Допоміжні речовини.* Препарат містить лактозу. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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

##### *Оцінка ризиків*

Аторвастатин протипоказаний вагітним жінкам, оскільки не встановлена безпека його застосування вагітним жінкам і немає явної користі прийому ліпідознижуючих препаратів у період вагітності. Оскільки інгібітори ГМГ-КоА-редуктази знижують синтез холестерину та, можливо, синтез інших біологічно активних речовин, які є похідними холестерину, Аторвастатин може шкідливо впливати на плід. Прийом препарату Етсет<sup>®</sup> слід призупинити, 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

Аторвастатин 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 з обсерваційних досліджень, метааналізів та клінічних випадків щодо застосування аторвастатину кальцію не показали підвищеного ризику виникнення серйозних вроджених мальформацій чи 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 чи ловастатином, показало, що частота випадків вроджених аномалій плода, викиднів та внутрішньоутробних летальних

наслідків/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 у період годування груддю. Відсутня інформація про вплив препарату на грудну дитину чи на лактацію. Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак було показано, що інший лікарський засіб цього класу проникає у грудне молоко, аторвастатин присутній у молоці щурів. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування препаратом Етсет<sup>®</sup>, не слід годувати груддю своїх немовлят (див. розділ «Протипоказання»).

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

Аторвастатин проявляє незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами, але рекомендовано дотримуватись обережності при виконанні вищенаведених дій.

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

Рекомендована початкова доза препарату Етсет<sup>®</sup> 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 Етсет<sup>®</sup> знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Препарат можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози препарату Етсет<sup>®</sup> мають бути підібрані індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату Етсет<sup>®</sup> 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 Етсет<sup>®</sup> становить 10 мг/добу; звичайний діапазон доз становить від 10 до 20 мг перорально 1 раз на добу. Дози препарату слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої цілі лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.*

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

*Одночасна гіполіпідемічна терапія.*

Етсет<sup>®</sup> можна застосовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід застосовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок.*

Захворювання нирок не впливають ні на концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні аторвастатину. Отже, коригування дози препарату Етсет<sup>®</sup> пацієнтам з порушеннями функції нирок непотрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Не слід застосовувати Етсет<sup>®</sup> пацієнтам, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у

найнижчій необхідній дозі. Пацієнтам, які приймають кларитроміцин, ітраконазол, або пацієнтам з ВІЛ, які приймають комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату Етсет<sup>®</sup> слід обмежити дозою 20 мг, також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Етсет<sup>®</sup>. Пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ, нелфінавір, або інгібітор протеази вірусу гепатиту С, боцепревір, лікування препаратом Етсет<sup>®</sup> слід обмежити дозою до 40 мг, також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози аторвастатину (див. розділи «Особливості застосування», «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 із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до дієти для зниження загального холестерину, рівня ЛПНЩ та рівня аполіпопротеїну В, коли після адекватної спроби дієтотерапії відзначаються:

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

Показання для застосування аторвастатину підтверджене на основі досліджень:

- Плацебо-контрольоване клінічне дослідження тривалістю 6 місяців з 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 небажаних 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 з участю 163 дітей віком від 10 до 15 років із 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 летальності у дорослому віці, не встановлено.

Безпека та ефективність терапії аторвастатином не встановлена для дітей віком до 10 років із 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 із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, до якого було включено 8 дітей.

### ***Передозування.***

Специфічного лікування немає; проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Необхідно провести аналіз функцій печінки і вимірювати рівень сироваткової КФК. Оскільки аторвастатин зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз малоефективний.

### ***Побічні реакції.***

*Інфекційні і паразитарні захворювання:* назофарингіт, інфекції.

*З боку крові і лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

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

*З боку обміну речовин:* гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, втрата апетиту (анорексія), цукровий діабет.

*З боку психіки:* депресія, порушення сну, включаючи безсоння, жахливі сновидіння, кошмарні сновидіння.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, зміна смаку (дисгевзія), периферичні нейропатії, когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, безпам'ятність, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, інсульт.

*З боку органів зору:* затуманення зору, нечіткість зору, розлади зору, порушення зору.

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

*З боку сечостатевої системи:* лейкоцитурія, інфекції сечовивідних шляхів.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:* носова кровотеча, інтерстиціальне захворювання легенів, біль у горлі та гортані (фаринголарингеальний біль).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* запор, метеоризм, диспепсія, нудота, відрижка, діарея, блювання, шлунково-кишковий дискомфорт, біль у верхній і нижній частині живота, біль у шлунку, біль у черевній порожнині, панкреатит.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* гепатит, холестаза, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність, у тому числі летальна.

*З боку шкіри і підшкірних тканин:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової і сполучної тканини:* біль у м'язах (міалгія), біль у суглобах (артралгія), біль у кінцівках, м'язовий спазм, судоми, опухання (набрякання) суглобів, м'язово-скелетний біль, біль у спині, біль у шиї, м'язове стомлення, слабкість м'язів, міопатія, у тому числі імунологічно опосередкована некротизуюча міопатія, міозит, підвищена втомлюваність м'язів, рабдоміоліз, тендопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля);

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

*Загальні розлади і порушення у місці введення:* відчуття нездужання, дискомфорт, астенія, втома, біль у грудях, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, підвищена температура (пірексія).

*Лабораторні та інструментальні дані:* підвищення сироваткових трансаміназ, що не вимагає припинення лікування, підвищення активності аланін-амінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові, зміна функціональних проб печінки, підвищення креатинкінази у крові, наявність лейкоцитів у сечі, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

Побічні реакції під час клінічних досліджень застосування аторвастатину дітям

Під час 26-тижневого контрольованого дослідження у хлопців та у дівчат після початку менструацій із 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 ароліпопротеїну В був загалом подібним до профілю плацебо.

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у блістерах; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

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

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

**Дата останнього перегляду.**

24.01.2019 № 192