

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ТОЛЕВАС® (TOLEVAS)

### **Склад:**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину у вигляді аторвастатину кальціотригідрату 10 мг або 20 мг, або 40 мг, або 80 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, *плівкове покриття:* Opadry AMB OY-B-28920: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), тальк, лецитин (E 322), ксантанова камедь (E 415).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* продовгуваті таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору.

### **Фармакотерапевтична група.**

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка*

Аторвастатин – це селективний конкурентний інгібітор ГМГ-КоА редуктази, ключового ферменту, який бере участь у перетворенні 3-гідрокси-3-метилглутарового коензиму А на мевалонову кислоту – попередник стеролів, у тому числі ХС. У пацієнтів з гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії, змішаною гіперліпідемією аторвастатин знижує рівень загального холестерину, ЛНЩ (холестерин ліпопротеїдів низької щільності) та аполіпопротеїну В. Аторвастатин також знижує рівень ЛДНЩ (холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності) та ТГ (тригліцеридів), а також призводить до варіабельного підвищення ЛВЩ (холестерин ліпопротеїдів високої щільності).

Аторвастатин знижує рівень холестерину та ліпопротеїдів у плазмі крові шляхом пригнічення ГМГ-КоА редуктази та синтезу холестерину в печінці, також за рахунок збільшення кількості рецепторів до ЛНЩ на мембранах гепатоцитів, що призводить до посилення поглинання і катаболізму ЛНЩ. Аторвастатин знижує утворення ЛНЩ та кількість частинок ЛНЩ. Аторвастатин спричиняє значне і стійке підвищення активності рецепторів до ЛНЩ у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛНЩ. Аторвастатин знижує рівень ЛНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які зазвичай не відповідають на лікування гіполіпідемічними засобами.

Аторвастатин та деякі з його метаболітів ефективні при застосуванні людям. У першу чергу аторвастатин впливає на печінку, оскільки синтез холестерину та кліренс ЛНЩ головним чином відбувається у печінці. Зниження рівня ЛНЩ більше пов'язане з дозою препарату, ніж із системною концентрацією. Індивідуальну дозу препарату необхідно призначати залежно від терапевтичного ефекту.

Аторвастатин дозозалежно (10-80 мг) знижує рівень загального холестерину (на 30-40 %), ЛНЩ (на 41-61 %), аполіпопротеїну В (на 34-50 %) та тригліцеридів (на 14-33 %) у пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії і змішаною гіперліпідемією, у тому числі у пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом.

У пацієнтів із гіпертригліцеридемією застосування аторвастатину призводить до зниження рівня загального холестерину, ЛНЩ, ЛДНЩ, аполіпопротеїну В, ТГ, а також підвищує рівень ЛВЩ. У пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією застосування аторвастатину призводить до зниження рівня ЛПСЩ (холестерин ліпопротеїдів середньої щільності).

У пацієнтів із гіперліпопротеїнемією, типІа та ІІв за Фредериксоном, які були відібрані у ході 24 контрольних досліджень, середній показник збільшення рівня ЛВЩ порівняно з початковим під час застосування аторвастатину (10-80 мг) незалежно від дози становив 5,1-8,7 %. Крім того, аналіз зібраних даних продемонстрував значне зниження співвідношення загального холестерину до ЛВЩ та ЛНЩ до ЛВЩ, які коливалися у діапазоні від -29 % до -44 % та від -37 % до -55 % відповідно.

Застосування аторвастатину значно знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця та летальності (на 16 %). Застосування аторвастатину значно знижує ризик повторної госпіталізації при стенокардії з документально підтвердженою ішемією міокарда (на 26 %). На стільки ж знижується ризик ішемічної хвороби серця та летальності внаслідок застосування аторвастатину в діапазоні максимально допустимого рівня ЛНЩ. Окрім цього, внаслідок застосування аторвастатину ризик ішемічної хвороби серця та летальності так само знижується у пацієнтів з інфарктом міокарда іншого типу (іж Q-інфаркт міокарда, та нестабільною стенокардією, незалежно від статі та віку  $\leq$  65 років та  $>$  65 років).

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Аторвастатин швидко абсорбується після перорального прийому і досягає максимальної концентрації у плазмі 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 % і 99 % відповідно. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 14 %, а системна доступність інгібуючої активності по відношенню до 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, зниження рівня ЛНЩ 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 ЛНЩ 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 прикнення препарату в еритроцити.

##### *Метаболізм*

Аторвастатин значною мірою метаболізується, утворюючи при цьому орто- і парагідроксильовані похідні та різні продукти  $\square$ -окиснення. *In vitro* орто- і парагідроксильовані метаболіти проявляють інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА редуктази, еквівалентну дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату щодо 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 щодо ГМГ-КоА редуктази зберігається протягом 20-30 годин унаслідок присутності активних метаболітів. Після перорального прийому менше 2 % аторвастатину визначається у сечі.

##### Популяції хворих

##### *Люди літнього віку*

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

#### *Діти*

Відомості про фармакокінетику аторвастатину у дітей відсутні.

#### *Стать*

Концентрація аторвастатину у плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (максимальна концентрація вище 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 аторвастатину не проводили у пацієнтів із захворюваннями нирок у термінальній стадії. 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).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### *Запобігання серцево-судинним захворюванням*

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Толевас показаний для:

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

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

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

Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Толевас показаний для:

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

#### *Гіперліпідемія*

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

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

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

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

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

а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл або

б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  мг/дл та:

- у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
- два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

### **Противопоказання.**

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

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу.

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

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів 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 концентрацій аторвастатину у плазмі крові. Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати 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 проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 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 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 аторвастатин у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Комбінація інгібіторів протеаз.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному

застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С телапревіром порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Тому для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С телапревір, слід уникати одночасного застосування з аторвастатином. 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 з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення АUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг. Отже, у пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення АUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. 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»).

Таблиця 1.

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

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 в найменшій необхідній дозі.

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

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

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

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування препарату з індукторами

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

#### *Дилтіазему гідрохлорид*

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

#### *Циметидин*

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

#### *Антациди*

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

#### *Колестипол*

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

#### *Азитроміцин*

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

#### *Інгібітори транспортних білків*

Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину (див. таблицю 1).

#### *Езетиміб*

Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

#### Фузидова кислота

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

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

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення АУС для норетистерону та етинілестрадіолу. Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає аторвастатин.

*Варфарин.* Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні у пацієнтів, 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.

### ***Особливості застосування.***

#### *Скелетні м'язи*

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

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

Находили рідко 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 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 випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування або підозри на міопатію.

Ризик міопатії під час лікування препаратами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С теллапревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимікотиків групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії аторвастатину та похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також ретельно моніторити стан пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо протягом початкових місяців терапії та протягом будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з препаратів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному прийомі з вищезгаданими лікарськими препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях може розглядатися можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

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

#### *Порушення функції печінки*

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

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Аторвастатин 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 й аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію надниркових та /або гонадних стероїдів. Клінічні дослідження показали, що аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми та не пошкоджує резерв надниркових залоз. 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 препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

#### *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 визначити рівень КК при:

- порушенні функції нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;
- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або при вживанні великих кількостей алкоголю.

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 та застосування особливим популяціям пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

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

#### *Вимірювання рівня креатинкінази*

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

#### *Під час лікування*

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

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

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

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином 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 у випадку встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

#### Одночасне застосування з іншими лікарськими препаратами

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими препаратами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Прикладами таких препаратів можуть виступати потужні інгібітори СYP3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом та іншими похідними фібрової кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські препарати (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та згаданими препаратами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські препарати, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

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

#### Інтерстиціальна хвороба легенів

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

#### Наповнювачі

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

Толевас® протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. Аторвастатин можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють та вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування препаратом Толевас®, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату у період вагітності.

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

Досліджень застосування аторвастатину у період вагітності не проводили.

#### *Період годування груддю*

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

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*  
Здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

Рекомендована початкова доза препарату становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, що 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 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 препаратумають бути підібрані індивідуально, залежно від цілі лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози препарату слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

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

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

*Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія*

Доза препарату для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Толеवास слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

*Одночасна гіполіпідемічна терапія*

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

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок*

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

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

Слід уникати лікування препаратом для пацієнтів, які приймають циклоспорин або інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапневір). Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які приймають лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають кларитроміцин, ітраконазол або у пацієнтів з ВІЛ, які приймають у комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампrenaвір або фосампrenaвір + ритонавір, терапевтичну дозу препарату слід обмежити дозою у 20 мг, а також

рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату Толевас. У пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, лікування препаратом слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої необхідної дози препарату (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

#### *Діти.*

Безпека та ефективність аторвастатину для пацієнтів віком 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією була досліджена у контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 6 місяців у хлопчиків-підлітків та дівчат після початку менструацій. Пацієнти, які отримували лікування аторвастатином, мали загалом подібний профіль небажаних реакцій до пацієнтів, які отримували плацебо. Інфекційні захворювання були тими небажаними явищами, які найчастіше спостерігалися в обох групах незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку. У цій групі пацієнтів не досліджувалися дози препарату більше 20 мг. У цьому вузькому контрольованому дослідженні не було виявлено значущого впливу препарату на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції протягом періоду лікування аторвастатином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Застосування в окремих групах пацієнтів»). Препарат не досліджували на пацієнтах препубертатного віку.

#### **Передозування.**

Специфічного лікування передозування препаратом Толева® немає.

У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та при необхідності застосовувати підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми не слід очікувати значного підсилення кліренсу препарату Толева® за допомогою гемодіалізу.

#### **Побічні реакції.**

До небажаних реакцій, про які повідомлялося належать:

*загальні порушення:* відчуття нездужання, пірексія;

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

*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.

До побічних реакцій, про які повідомлялося, належать:

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

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

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

*Загальні порушення:* астенія, біль у грудях, периферичні набряки, підвищена втомлюваність.

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

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

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

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

*Розлади системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

*Розлади імунної системи:* алергічні реакції; анафілаксія.

*Розлади органів зору:* затуманення зору.

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; 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.

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

*Досвід постреєстраційного застосування препарату.*

Протягом постреєстраційного застосування препарату були виявлені нижчезазначені небажані реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється на добровільній основі від популяції невідомого розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату.

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

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

Надходили рідко постреєстраційні повідомлення про когнітивні розлади (втрата пам'яті, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. Звіти загалом не відносились до категорії серйозних небажаних реакцій та ці прояви були оборотними після припинення прийому статинів, з різним часом до початку прояву симптому (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптому (медіана тривалості становила 3 тижні).

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

Під час спостережень повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції.

*Порушення функції кровоносної та лімфатичної системи:* 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, підвищена втомлюваність.

*Зміни результатів лабораторних аналізів:* підвищення активності аланін-аміотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

*Діти (віком 10-17 років)*

Профіль безпеки та переносимості препарату у дозі від 10 мг до 20 мг на добу був загалом подібним до профілю плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Діти»).

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

10 мг: по 15 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у картонній упаковці.

20 мг або 40 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній упаковці.

80 мг: по 6 таблеток у блістері; по 5 або 15 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

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

Санкаклар Коуї81100 м. Дюздже, Туреччина.