

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИВОСТОР

## **Состав:**

*действующее вещество:* atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно аторвастатину 10 мг или 20 мг, или 40 мг;

*вспомогательные вещества:* гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат, лактозы моногидрат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II White (гипромелоза, лактозы моногидрат, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 171), триацетин).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Аторвастатин. Код АТС С10А А05.

## **Клинические характеристики.**

**Показания.** Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В и триглицеридов с целью увеличения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготная семейная и ненаследственная гиперхолестеринемия), комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (тип IIa и IIb), повышенным уровнем триглицеридов в плазме крови (тип IV) и больным с дисбеталипопротеинемией (типа III) в случаях, когда диета не обеспечивает надлежащего эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные средства не обеспечивают надлежащего эффекта.

Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемии, но у которых есть несколько факторов риска, таких как табакокурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень ЛПВП или наличие в семейном анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы в молодом возрасте, с целью:

- снижения риска фатальных проявлений ИБС и нефатального инфаркта миокарда;
- снижения риска возникновения инсульта;
- снижение риска возникновения стенокардии и необходимости выполнения процедуры реваскуляризации миокарда.

У пациентов с клиническими симптомами коронарных заболеваний аторвастатин назначают для:

- снижения риска развития нефатального инфаркта миокарда;
- снижения риска развития фатального и нефатального инсульта;

- снижения риска при проведении процедуры реваскуляризации;
- снижения риска госпитализации по причине застойной сердечной недостаточности;
- снижения риска возникновения стенокардии.

*Дети (10-17 лет).*

Ливостор применяют как дополнение к диете для снижения уровня общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В у мальчиков и у девочек в постменархиальный период с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, даже при условии соблюдения адекватной диеты, если:

- уровень ЛПВП остается  $\geq 190$  мг/дл или
- уровень ЛПНП остается  $\geq 160$  мг/дл

и в семейном анамнезе имеет место возникновение сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте;

больные дети имеют два или более других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, активные заболевания печени или неопределенное персистирующее повышение активности трансаминаз, втрое превышающее норму.

**Способ применения и дозы.** Перед началом терапии Ливостором следует определить уровень холестерина в крови на фоне соответствующей диеты, назначить физические упражнения и мероприятия для уменьшения веса у пациентов с ожирением, а также провести лечение других заболеваний. Во время лечения препаратом пациентам следует придерживаться стандартной гипохолестеринемической диеты. Препарат назначают в дозе 10–80 мг 1 раз в сутки ежедневно в любое время дня, независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающая дозы могут быть индивидуализированы соответственно исходному уровню ЛПНП, цели и эффективности терапии. Через 2–4 недели от начала лечения и/или коррекции дозы Ливостора необходимо определить уровень липопротеидов и, соответственно, провести коррекцию дозы.

*Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия.*

В большинстве случаев достаточно применять препарат в дозе 10 мг 1 раз в сутки ежедневно. Эффект лечения появляется через 2 недели, достигает максимума через 4 недели и сохраняется при длительном лечении.

*Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.* Препарат назначают в дозе 10–80 мг 1 раз в сутки ежедневно в любое время независимо от приема пищи. Начальную и поддерживающую дозы устанавливают индивидуально. В большинстве случаев результат достигается применением дозы 80 мг 1 раз в сутки.

*Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (пациенты в возрасте 10–17 лет).*

Рекомендуется назначать препарат в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки ежедневно. Максимальная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки ежедневно (применение дозы препарата более 20 мг пациентам данной возрастной группы не изучалось). Дозу устанавливают индивидуально с учетом задач терапии. Корректировать дозу можно с интервалом 4 недели и более.

*Применение пациентам с почечной недостаточностью.*

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме и его гиполипидемическое действие, поэтому изменять дозировку не нужно.

*Применение пациентам пожилого возраста.*

При приеме препарата в рекомендованных дозах эффективность и безопасность его у людей пожилого возраста не отличаются от общей группы пациентов.

**Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится, побочные эффекты в большинстве случаев легкой степени тяжести и временные.

Чаще всего могут возникать следующие побочные реакции ( $\geq 1\%$ ):

*инфекции и инвазии:* назофарингит;

*нервная система:* головная боль;

*пищевой тракт:* тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм;

*опорно-двигательная система и соединительная ткань:* миалгия, отек суставов;

*система дыхания:* фаринголарингеальная боль, носовое кровотечение;

*общие реакции:* астения, повышение трансаминаз в сыворотке крови, повышение креатинфосфокиназы.

Кроме упомянутых, иногда отмечали такие побочные эффекты препарата:

*обмен веществ:* гипогликемия, гипергликемия, анорексия;

*психические расстройства:* бессонница, ночные кошмары, депрессии;

*нервная система:* периферическая нейропатия, парестезия;

*органы зрения:* нарушение зрения, нечеткость зрения;

*пищевой тракт:* панкреатит, рвота, отрыжка;

*гепатобилиарная система:* гепатит, холестатическая желтуха;

*кожа и подкожная клетчатка:* аллопеция, зуд, сыпь;

*опорно-двигательная система и соединительная ткань:* миопатия, миозит, мышечные судороги, боль в шее, тендопатия;

*репродуктивная система:* гинекомастия, сексуальные дисфункции;

*общие реакции:* лейкоцитурия.

Сообщалось об исключительных случаях интерстициального заболевания легких (особенно при длительной терапии).

Не все из приведенных проявлений имеют тесную причинную связь с применением аторвастатина.

*Дети (10–17 лет).* У пациентов, которые применяли аторвастатин, отмечали побочные проявления, подобные проявлениям у пациентов группы плацебо. Наиболее общим побочным проявлением, которое наблюдалось в обеих группах, не принимая во внимание причинную связь, были инфекции.

В постмаркетинговых исследованиях иногда возникали такие побочные эффекты:

*кровь и лимфатическая система* — тромбоцитопения;

*иммунная система* — аллергические реакции (включая анафилаксию);

*травмы* — разрывы сухожилия;

*метаболизм* — увеличение веса;

*нервная система* — гипестезия, амнезия, головокружение, дисгевзия;

*органы слуха* — звон в ушах;

*кожа и подкожная клетчатка* — синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, буллезная сыпь, крапивница;

*опорно-двигательная система и соединительная ткань* — рабдомиолиз, артралгия, боль в спине;

*общие реакции* — боль в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, утомляемость.

Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей такие же, как у взрослых, но существует ограниченный опыт долгосрочной безопасности у этой категории.

**Передозировка.** Специфического антидота нет. В случае передозировки необходимо проводить симптоматическую терапию при необходимости. Учитывая связывание препарата с белками плазмы, гемодиализ малоэффективен.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Препарат противопоказан в период беременности или кормления грудью, а также в случае возможного зачатия вследствие недостаточных мер контрацепции. Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста в случае, когда они достаточно проинформированы о возможном риске для плода. Неизвестно, выделяется ли данный препарат в грудное молоко. В случае необходимости лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

**Дети.** Препарат применяют детям старше 10 лет.

**Особенности применения.** До начала и во время лечения необходимо контролировать уровень активности трансаминаз сыворотки крови. Функциональные показатели печени следует контролировать также у пациентов, у которых развиваются нарушения функции печени. Пациентам, у которых возникает повышение активности трансаминаз, следует находиться под наблюдением врача до нормализации показателей. При повышении активности трансаминаз втрое сравнительно с нормальными показателями рекомендуется снизить дозу или отменить лечение Ливостором.

**До начала лечения.** Измерять уровни креатинфосфокиназы (КФК) перед началом лечения статинами необходимо в таких случаях: при почечной недостаточности; при гипотиреозе; при

наличии наследственных заболеваний мышц в индивидуальном или семейном анамнезе; если ранее при лечении статинами или фибратами наблюдалась мышечная токсичность; если пациент ранее перенес заболевание печени и/или если он употребляет алкоголь; у пациентов пожилого возраста (в возрасте от 70 лет) необходимость проведения этого измерения определяется с учетом наличия других факторов, способствующих возникновению рабдомиолиза. В подобных ситуациях необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск лечения.

Рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг. При значительном повышении исходных уровней КФК (более чем в 5 раз сравнительно с верхним уровнем нормы — ВУН) лечение данным препаратом не начинают.

Измерение уровней креатинфосфокиназы (КФК). Измерение уровней КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или в случае наличия любых других факторов, которые могут повышать уровень КФК, поскольку это может приводить к ошибочным результатам. При значительном превышении исходных уровней КФК (более чем в 5 раз в сравнении с верхней границей нормы) их следует снова проверить через 5-7 дней, чтобы подтвердить полученные результаты.

Во время лечения. В случае значительного повышения КФК (более чем в 5 раз в сравнении с ВУН) и наличии симптомов (мышечная боль, судороги, слабость, лихорадка) препарат следует отменить; в случае, если мышечные симптомы очень тяжелые и вызывают значительный дискомфорт, даже если уровни КФК меньше чем в 5 раз от ВУН, лечение следует прекратить; если симптомы полностью исчезают и уровни КФК возвращаются к норме, тогда можно снова назначить аторвастатин или другой препарат из группы статинов, снизив его дозу и осуществляя тщательный надзор за пациентом.

Во время лечения Ливостором у пациентов может наблюдаться миалгия. Пациентов следует предупредить о возможном возникновении боли в мышцах и мышечной слабости, которая иногда сопровождается лихорадкой. В случаях повышения активности КФК в 10 и более раз по сравнению с нормальными показателями или уточненного или вероятного диагноза миопатии и рабдомиолиза лечение препаратом следует прекратить. Риск возникновения миопатии во время лечения Ливостором возрастает при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, эзетимиба, телитромицина, кларитромицина, кетоконазола, стирипентола, ингибиторов протеазы ВИЧ (включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и другие), никотиновой кислоты или азоловых противогрибковых средств. Большинство этих средств угнетают активность цитохрома P450 3A4 и/или распределение препарата в организме. Ливостор биотрансформируется с участием CYP 3A4. При назначении Ливостора в комбинации с производными фиброевой кислоты, эритромицином, иммуносупрессорами, азоловыми противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в гипополипептеинемических дозах следует предварительно взвесить возможный терапевтический эффект и негативные последствия, а также наблюдать за пациентами для выявления таких побочных реакций как миалгия и слабость мышц, особенно в первые месяцы лечения и после повышения дозы одного из этих препаратов. Рекомендуется периодическое определение уровня КФК, но следует помнить, что этой пробы для своевременной диагностики тяжелой миопатии недостаточно.

Во время применения аторвастатина сообщалось о единичных случаях развития рабдомиолиза и вторичной почечной недостаточности, вызванной миоглобулинурией. Терапию препаратом следует прекратить в случае наличия факторов риска развития вторичной почечной недостаточности при рабдомиолизе (например тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, серьезные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые эндокринные,

метаболические или электролитные нарушения, неконтролируемые судороги).

Терапия аторвастатином в дозе 80 мг пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, у которых за 6 и менее месяцев до начала лечения был инсульт или ТИА (транзиторная ишемическая атака), увеличивает частоту возникновения геморрагических инсультов. У пациентов, у которых геморрагический инсульт возник в начале терапии, риск повторного геморрагического инсульта увеличивался. Аторвастатин в дозе 80 мг уменьшает общее количество инсультов и уменьшает количество случаев сердечно-сосудистых заболеваний.

Интерстициальная болезнь легких. Если есть подозрение на интерстициальную болезнь легких или у больного есть такое заболевание, что сопровождается такими симптомами, как одышка, непродуктивный кашель, потеря веса, лихорадка, утомляемость, терапию статинами необходимо прекратить.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам, которые имеют редкую наследственную непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение абсорбции глюкозы-галактозы.

***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.*** Неизвестна.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Риск возникновения миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-СоА редуктазы повышается при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты или ингибиторов цитохрома P450 3A4 (например эритромицина, противогрибковых препаратов группы азолов).

Ингибиторы цитохрома P450 3A4. Аторвастатин метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4. Одновременное применение препарата с ингибиторами цитохрома P450 3A4 может вызывать повышение концентрации аторвастатина. Сила взаимодействия и потенцирование эффекта зависят от вариабельности действия на цитохром P450 3A4.

Ингибиторы переноса. Аторвастатин и метаболиты являются субстратами OATP1B1 транспортера. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Одновременное применение аторвастатина 10 мг и циклоспорина (5,2 мг/кг/сутки) приводит к повышению в 7,7 раза экспозиции аторвастатина.

Эритромицин/кларитромицин. Одновременное применение аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (500 мг дважды в сутки), которые ингибируют цитохром P450 3A4, сопровождалось повышением уровня аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы. Одновременное применение препарата и ингибиторов протеаз, которые подавляют действие цитохрома P450 3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазема гидрохлорид. Одновременное применение аторвастатина (40 мг) с дилтиаземом (240 мг) вызывает повышение плазменных концентраций первого.

Циметидин. Не выявлены существенные эффекты взаимодействия между этими препаратами и аторвастатином.

*Итраконазол.* Одновременное применение аторвастатина (20–40 мг) и итраконазола (200 мг) сопровождалось повышением AUC аторвастатина.

*Грейпфрутовый сок.* Содержит вещества, которые являются ингибиторами цитохрома P450 3A4 и может повышать концентрацию аторвастатина, особенно при употреблении сока более 1,2 л в сутки.

*Стимуляторы цитохрома P450 3A.* Одновременное применение аторвастатина и стимуляторов P450 3A4 (рифампицин, эфавиренз) может вызывать разного уровня снижение концентрации аторвастатина в плазме крови. Рифампицин, в связи с двойным механизмом действия (индуктор цитохрома P450 3A4 и ингибитор фермента-переносчика OATP1B1 в печени), рекомендуется одновременно применять с аторвастатином, поскольку отложенное применение аторвастатина после терапии рифампицином сопровождается значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

*Антациды.* Одновременное применение препарата и суспензии пероральных антацидов, которая содержит гидроксиды алюминия и магния, уменьшает концентрацию аторвастатина в плазме крови приблизительно на 35%, однако это не влияло на уменьшение уровня Х-ЛНП.

*Антипирин.* Поскольку препарат не изменяет фармакокинетику антипирина, взаимодействие между другими препаратами, которые метаболизируются с помощью этого цитохрома (такими как терфенадин, толбутамид, триазолам, пероральные контрацептивы), маловероятно.

*Колестипол.* Концентрация аторвастатина в плазме уменьшается на 25% при одновременном применении колестипола. Однако гиполипидемический эффект был более выражен при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем при применении одного из этих препаратов.

*Дигоксин.* При продолжительном применении дигоксина и одновременном применении 10 мг аторвастатина уровень дигоксина в плазме не изменялся. Тем не менее концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 20% при одновременном применении 80 мг аторвастатина в сутки. Следует должным образом контролировать состояние пациентов, которые применяют дигоксин.

*Азитромицин.* Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не изменяло концентрацию аторвастатина в плазме крови.

*Фибраты, эзетимиб, фузидиевая кислота:* при одновременном применении с аторвастатином существует риск развития острого некроза скелетных мышц.

*Пероральные контрацептивы.* Одновременное применение с пероральными контрацептивами, которые содержат норэтиндрон и этинилэстрадиол, увеличивают AUC этих двух препаратов приблизительно на 30% и 20%. Этот эффект нужно учитывать при выборе контрацептива для женщин, которые применяют Ливостор.

*Варфарин.* Не обнаружены существенные эффекты взаимодействия между этими препаратами и аторвастатином.

*Амлодипин.* Одновременное применение 80 мг аторвастатина и 10 мг амлодипина у здоровых лиц сопровождалось повышением концентрации аторвастатина приблизительно на 18% и не имело клинического значения.

*Другие лекарственные средства.* Во время исследований аторвастатин применяли

одновременно с антигипертензивными средствами и эстрогензамещающими препаратами без существенных эффектов взаимодействия. Взаимодействие с другими препаратами не изучалась.

### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.* Ливостор содержит активное вещество аторвастатин, который является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы, ключевого фермента, который превращает 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалоновую кислоту — предшественник стеролов, включая холестерол. Для компенсации синтеза холестерина гепатоциты экспресуют повышенное количество рецепторов ЛПНП, увеличивая таким образом прилив холестерина ЛПНП из плазмы. В итоге наблюдается зависимое от дозы препарата снижение концентрации холестерина плазмы. После однократного перорального применения аторвастатина синтез стеролов ингибируется от 1 до 8 часов.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Он вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП рецепторов в сочетании с благоприятными изменениями качеств ЛПНП частиц. Аторвастатин снижает уровень общего холестерина (на 30–46%), ЛПНП (на 41–61%), аполипопротеина В (на 34–50%) и триглицеридов (на 14–33%) и вызывает переменное повышение уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина А.

Кроме влияния на липиды плазмы крови, аторвастатин обнаруживает другие эффекты, которые усиливают его антиатеросклеротическое действие. Он подавляет синтез изопреноидов — веществ, которые действуют как факторы роста на пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, уменьшает вязкость плазмы и активность некоторых факторов коагуляции и агрегации. Благодаря такому действию он улучшает гемодинамику и способствует улучшению равновесия коагуляции крови. Кроме того, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы влияют на метаболизм макрофагов, подавляя их активацию, что уменьшает разрывы атеросклеротических бляшек.

### *Фармакокинетика.*

#### *Всасывание.*

Аторвастатин приблизительно на 80% быстро всасывается после приема внутрь, его концентрация в плазме достигает пика на протяжении 1–4 часов. Хотя прием еды уменьшает всасывание аторвастатина, это не влияет на его эффективность. Степень всасывания повышается пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина составляет 12%, системная доступность ингибирующей активности относительно ГМГ-КоА редуктазы — 30%. Низкую системную биодоступность связывают с пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или биотрансформацией при первом прохождении через печень. Более 98% аторвастатина связывается с белками плазмы крови. Аторвастатин не проходит сквозь гематоэнцефалический барьер.

#### *Биотрансформация.*

Биотрансформация аторвастатина проходит с помощью цитохрома P450 3A4 с образованием орто- и парагидроксильных производных и продуктов бета-окисления. In vitro орто- и парагидроксильные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-Ко-редуктазу. Ингибирующий эффект аторвастатина относительно ГМГ-КоА-редуктазы приблизительно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.



### *Выведение.*

Аторвастатин выводится с желчью и фекалиями. Средний период полувыведения у людей составляет приблизительно 14 часов. Ингибирующая активность относительно ГМГ-КоА редуктазы сохраняется около 20–30 часов благодаря наличию активных метаболитов.

У здоровых добровольцев пожилого возраста концентрация аторвастатина в плазме крови на 42,5% выше, чем у молодых взрослых людей. Гиполипидемический эффект этих возрастных групп подобен. У женщин концентрация аторвастатина в плазме (C<sub>max</sub>) на 20% выше, чем у мужчин, AUC — ниже на 10%. Гиполипидемический эффект существенно не отличается.

**Почечная недостаточность.** Поражение почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме и его гиполипидемическое действие.

**Печеночно-клеточная недостаточность.** Концентрация аторвастатина в плазме больных с алкогольным циррозом печени повышается (C<sub>max</sub> — приблизительно в 16 раз, AUC — в 11 раз).

### **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

