

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛІВОСТОР

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

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

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза, полісорбат-80, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат, кальцію карбонат, целюлоза мікрोकристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II White (гіпромелоза, лактози моногідрат, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), триацетин).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05.

Клінічні характеристики.

Показання. Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеним рівнем загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), аполіпропротеїну В та тригліцеридів з метою збільшення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у хворих з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна сімейна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (тип Іа і Іб), підвищеним рівнем тригліцеридів у плазмі крові (тип ІV) і хворим з дизбетапротеїнемією (типу ІІІ) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту. Для зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ у хворих з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, коли дієта та інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту.

Пацієнтам без клінічних проявів серцево-судинних захворювань, з наявністю або відсутністю дисліпідемії, але які мають декілька факторів ризику, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень ЛПВЩ або наявність у родинному анамнезі захворювань серцево-судинної системи у молодому віці, з метою:

- зниження ризику фатальних проявів ІХС та нефатального інфаркту міокарда;
- зниження ризику виникнення інсульту;
- зниження ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедури реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин призначають для:

- зниження ризику розвитку нефатального інфаркту міокарда;
- зниження ризику розвитку фатального і нефатального інсульту;
- зниження ризику при проведенні процедури реваскуляризації;
- зниження ризику госпіталізації з причини застійної серцевої недостатності;
- зниження ризику виникнення стенокардії.

Діти (10-17 років).

Лівостор застосовують як доповнення до дієти для зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ, аполіпропротеїну В у хлопчиків та дівчаток у постменархіальний період з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, навіть за умови дотримання адекватної дієти, якщо:

- рівень ЛПВЩ залишається ≥ 190 мг/дл або

- рівень ЛПНЩ залишається ≥ 160 мг/дл

та в родинному анамнезі має місце виникнення серцево-судинних захворювань у молодому віці;

у хворих дітей є два чи більше інших факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, активні захворювання печінки або нез'ясоване персистуюче підвищення активності трансаміназ, що втричі перевищує норму.

Спосіб застосування та дози. Перед початком терапії Лівостором слід визначити рівень холестерину в крові на фоні відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи для зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням, а також провести лікування інших захворювань. Під час лікування препаратом пацієнтам слід дотримуватися стандартної гіпохолестеринемічної дієти. Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкова і підтримуюча дози можуть бути індивідуалізовані відповідно до початкового рівня ЛПНЩ, мети та ефективності лікування. Через 2-4 тижні від початку лікування і/або корегування дози Лівостору необхідно визначити рівень ліпопротеїдів і, відповідно, провести корекцію дози.

Первинна гіперхолестеринемія і комбінована (змішана) гіперліпідемія. У більшості випадків достатньо застосовувати препарат у дозі 10 мг 1 раз на добу щоденно. Ефект лікування з'являється через 2 тижні, досягає максимуму через 4 тижні і зберігається при тривалому лікуванні.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно в будь-який час, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримуючу дозу встановлюють індивідуально. У більшості випадків результат досягається при застосуванні дози 80 мг 1 раз на добу.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (пацієнти у віці 10-17 років). Рекомендується призначати препарат у початковій дозі 10 мг 1 раз на добу щоденно. Максимальна доза становить 20 мг 1 раз на добу щоденно (застосування дози препарату більше 20 мг пацієнтам даної вікової групи не вивчалось). Дозу встановлюють індивідуально з урахуванням мети терапії. Корегувати дозу можна з інтервалом у 4 тижні та більше.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю.

За захворювання нирок не впливає на концентрацію аторвастатину у плазмі і його гіполіпідемічну дію, тому змінювати дозу не потрібно.

Застосування пацієнтам літнього віку.

При прийомі препарату в рекомендованих дозах ефективність і безпека його у людей літнього

віку не відрізняються від загальної групи пацієнтів.

Побічні реакції. Препарат зазвичай добре переноситься, побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові.

Найчастіше можуть виникати наступні побічні реакції ($\geq 1\%$):

інфекції та інвазії: назофарингіт;

нервова система: головний біль;

травний тракт: нудота, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм;

опорно-рухова система та сполучна тканина: міальгія, набряк суглобів;

система дихання: фаринголарингеальний біль, носова кровотеча;

загальні реакції: астенія, підвищення трасаміназ у сироватці крові, підвищення креатинфосфокінази.

Окрім названих, іноді відзначали такі побічні ефекти препарату:

обмін речовин: гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія;

психічні розлади: безсоння, нічні кошмари, депресії;

нервова система: периферична нейропатія, парестезія;

органи зору: порушення зору, затуманення зору;

травний тракт: панкреатит, блювання, відрижка;

гепатобіліарна система: гепатит, холестатична жовтяниця;

шкіра та підшкірна клітковина: алопеція, свербіж, висипання;

опорно-рухова система та сполучна тканина: міопатія, міозит, судоми м'язів, біль у шиї, тендопатія;

репродуктивна система: гінекомастія, сексуальні дисфункції;

загальні реакції: лейкоцитурія. Повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо при тривалій терапії).

Не всі з наведених проявів мають тісний причинний зв'язок із застосуванням аторвастатину.

Діти (10–17 років). У пацієнтів, які застосовували аторвастатин, відзначали побічні прояви, подібні до проявів у пацієнтів групи плацебо. Найбільш загальним побічним проявом, який спостерігався в обох групах, не беручи до уваги причинний зв'язок, були інфекції.

У постмаркетингових дослідженнях іноді виникали такі побічні ефекти:

кров і лімфатична система — тромбоцитопенія;

імунна система — алергічні реакції (включаючи анафілаксію);

травми — розриви сухожилля;

метаболізм — збільшення маси тіла;

нервова система — гіпестезія, амнезія, запаморочення, дисгевзія;

органи слуху — шум у вухах;

шкіра і підшкірна клітковина — синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозні висипання, кропив'янка;

опорно-рухова система і сполучна тканина — рабдоміоліз, артралгія, біль у спині;

загальні реакції — біль у грудній клітці, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей такі як і у дорослих, але існує обмежений досвід щодо довгострокової безпеки у цієї категорії.

Передозування. Специфічного антидоту немає. У разі передозування необхідно проводити симптоматичну терапію при необхідності. Враховуючи зв'язування препарату з білками плазми, гемодіаліз малоефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю, а також у випадку можливого зачаття внаслідок недостатніх заходів контрацепції. Препарат можна призначати жінкам репродуктивного віку у випадку, коли вони достатньо проінформовані про можливий ризик для плода. Невідомо, чи даний препарат екскретується в грудне молоко. У разі необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Діти. Препарат застосовують дітям старше 10 років.

Особливості застосування. До початку і під час лікування необхідно контролювати рівень активності трансаміназ сироватки крові. Функціональні показники печінки необхідно контролювати також у пацієнтів, у яких розвиваються порушення функції печінки. Пацієнтам, у яких виникає підвищення активності трансаміназ, слід знаходитися під спостереженням лікаря до нормалізації показників. При підвищенні активності трансаміназ втричі порівняно з нормальними показниками рекомендується знизити дозу або відмінити лікування Лівостором.

До початку лікування. Вимірювати рівні креатинфосфокінази (КФК) перед початком лікування статинами необхідно у таких випадках: при нирковій недостатності; при гіпотиреозі; при наявності спадкових захворювань м'язів в індивідуальному або сімейному анамнезі; якщо раніше при лікуванні статинами або фібратами спостерігалася м'язова токсичність; якщо пацієнт раніше переніс захворювання печінки та/або якщо він вживає алкоголь; у пацієнтів літнього віку (віком від 70 років) необхідність проведення цього вимірювання визначається з урахуванням наявності інших факторів, що сприяють виникненню рабдоміолізу. У подібних ситуаціях необхідно ретельно зважити співвідношення користь/ризик лікування.

Рекомендується проводити ретельний клінічний моніторинг. При значному підвищенні вихідних рівнів КФК (більш ніж у 5 разів порівняно з верхнім рівнем норми — ВРН) лікування цим препаратом не розпочинають.

Вимірювання рівнів креатинфосфокінази (КФК). Вимірювання рівнів КФК не слід проводити після інтенсивних фізичних навантажень або у разі наявності будь-яких інших факторів, що можуть підвищувати рівень КФК, оскільки це може призводити до хибних результатів. При

значному підвищенні вихідних рівнів КФК (більше ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми) їх слід знову перевірити через 5–7 днів, щоб підтвердити отримані результати.

Під час лікування. У випадку значного підвищення КФК (більш ніж у 5 разів порівняно з ВРН) та наявності симптомів (м'язовий біль, судоми, слабкість, лихоманка) препарат слід відмінити; у випадку, якщо м'язові симптоми є дуже тяжкими та викликають значний дискомфорт, навіть якщо рівні КФК менші ніж у 5 разів від ВРН, лікування слід припинити; якщо симптоми повністю зникають і рівні КФК повертаються до норми, тоді можна знову призначити аторвастатин або інший препарат із групи статинів, знизивши його дозу та встановивши ретельний нагляд за пацієнтом.

Під час лікування Лівостором у пацієнтів може спостерігатися міалгія. Пацієнтів необхідно попередити про можливе виникнення болю у м'язах і м'язової слабкості, яка іноді супроводжується гарячкою. У випадках підвищення активності КФК в 10 і більше разів порівняно з нормальними показниками, уточненого або імовірного діагнозу міопатії та рабдоміолізу лікування препаратом слід припинити. Ризик виникнення міопатії під час лікування Лівостором збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, езетімібу, телітроміцину, кларитроміцину, кетоконазолу, стирипентолу, інгібіторів протеази ВІЛ (включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індінавір, дарунавір та інші), нікотинової кислоти або азолових протигрибкових засобів. Більшість цих засобів пригнічують активність цитохрому Р450 3А4 і/або розподіл препарату в організмі. Лівостор біотрансформується за участю СYP 3А4. При призначенні Лівостору у комбінації з похідними фіброевої кислоти, еритроміцином, імуносупресорами, азоловими протигрибковими засобами або нікотиною кислотою у гіполіпопротейнічних дозах слід попередньо зважити можливий терапевтичний ефект та негативні наслідки, а також спостерігати за пацієнтами для виявлення таких побічних реакцій як міалгія і слабкість м'язів, особливо у перші місяці лікування і після підвищення дози одного з цих препаратів. Рекомендується періодичне визначення рівня КФК, але слід пам'ятати, що цієї проби для своєчасної діагностики тяжкої міопатії недостатньо.

Під час застосування аторвастатину повідомлялося про поодинокі випадки розвитку рабдоміолізу та вторинної ниркової недостатності, спричиненої міоглобулінурією. Терапію препаратом слід припинити у випадку наявності факторів ризику розвитку вторинної ниркової недостатності при рабдоміолізі (наприклад тяжка гостра інфекція, артеріальна гіпотензія, серйозні хірургічні втручання, травми, тяжкі ендокринні, метаболічні або електролітні порушення, неконтрольовані судоми).

Терапія аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або ТІА (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 зменшує кількість випадків серцево-судинних захворювань.

Інтерстиціальна хвороба легенів. Якщо є підозра на інтерстиціальну хворобу легенів або у хворого є таке захворювання, що супроводжується такими симптомами, як задишка, непродуктивний кашель, втрата ваги, лихоманка, стомлюваність, терапію статинами необхідно припинити.

Препарат містить лактозу, тому його не слід приймати пацієнтам, які мають рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-СоА редуктази підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, фібратів, нікотинової кислоти або інгібіторів цитохрому Р450 3А4 (наприклад еритроміцину, протигрибкових препаратів групи азолів).

Інгібітори цитохрому Р450 3А4. Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому Р450 3А4. Одночасне застосування препарату з інгібіторами цитохрому Р450 3А4 може спричинити підвищення концентрації аторвастатину. Сила взаємодії та потенціювання ефекту залежить від варіабельності дії на цитохром Р450 3А4.

Інгібітори перенесення. Аторвастатин та метаболіти є субстратами ОАТР1В1 транспортера. Інгібітори ОАТР1В1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Одночасне застосування аторвастатину 10 мг та циклоспорину (5,2 мг/кг/добу) призводить до підвищення у 7,7 рази експозиції аторвастатину.

Еритроміцин/klarитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або klarитроміцину (500 мг двічі на добу), які інгібують цитохром Р450 3А4, супроводжувалося підвищенням рівня аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори протеази. Одночасне застосування препарату та інгібіторів протеаз, які пригнічують дію цитохрому Р450 3А4, супроводжується збільшенням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Дилтіазему гідрохлорид. Одночасне застосування аторвастатину(40 мг) з дилтіаземом (240 мг) спричиняє підвищення плазмових концентрацій першого.

Циметидин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами та аторвастатином.

Ітраконазол. Одночасне застосування аторвастатину (20–40 мг) та ітраконазолу (200 мг) супроводжувалося підвищенням АUC аторвастатину.

Грейпфрутовий сік. Містить речовини, які є інгібіторами цитохрому Р450 3А4 та може підвищувати концентрацію аторвастатину, особливо при вживанні соку понад 1,2 л на добу.

Стимулятори цитохрому Р450 3А. Одночасне застосування аторвастатину і стимуляторів Р450 3А4 (рифампіцин, ефавіренз) може спричинити різного рівня зниження концентрації аторвастатину у плазмі крові. Рифампіцин, у зв'язку з подвійним механізмом дії (індуктор цитохрому Р450 3А4 та інгібітор ферменту-переносника ОАТР1В1 у печінці), рекомендовано одночасно застосувати з аторвастатином, оскільки відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжується значним зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Антациди. Одночасне застосування препарату і суспензії пероральних антацидів, яка містить гідроксиди алюмінію і магнію, зменшує концентрацію аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35%, однак це не впливало на зменшення рівня Х-ЛНЩ.

Антипірин. Оскільки препарат не змінює фармакокінетику антипірину, взаємодія між іншими препаратами, що метаболізуються за допомогою цього ж цитохрому (такими як терфенадин,

толбутамід, тріазолам, пероральні контрацептиви), є малоймовірною.

Колестипол. Концентрація аторвастатину у плазмі зменшується на 25% при одночасному застосуванні колестиполу. Проте гіполіпідемічний ефект був більш виражений при одночасному застосуванні аторвастатину і колестиполу, ніж при застосуванні одного з цих препаратів.

Дигоксин. При тривалому застосуванні дигоксину та одночасному застосуванні 10 мг аторвастатину рівень дигоксину у плазмі не змінювався. Проте концентрація дигоксину збільшувалася приблизно на 20% при одночасному застосуванні 80 мг аторвастатину на добу. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

Азитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щоденно) і азитроміцину (500 мг щоденно) не змінювало концентрацію аторвастатину у плазмі крові.

Фібрати, езетіміб, фузидієва кислота: при одночасному застосуванні з аторвастатином існує ризик розвитку гострого некрозу скелетних м'язів.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування з пероральними контрацептивами, які містять норетиндрон і етинілестрадіол, збільшують AUC цих двох препаратів приблизно на 30% і 20%. Цей ефект слід враховувати при виборі контрацептива для жінок, які застосовують Лівостор.

Варфарин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами і аторвастатином. Амлодипін. Одночасне застосування 80 мг аторвастатину та 10 мг амлодипіну у здорових осіб супроводжувалось підвищенням концентрації аторвастатину приблизно на 18% і не мало клінічного значення.

Інші лікарські засоби. Під час досліджень аторвастатин застосовували одночасно з антигіпертензивними засобами та естрогензамінними препаратами без суттєвих ефектів взаємодії. Взаємодія з іншими препаратами не вивчалася.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лівостор містить активну речовину аторвастатин, який є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА редуктази, ключового ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонову кислоту — попередник стеролів, включаючи холестерол. Для компенсації синтезу холестеролу гепатоцити експресують підвищену кількість рецепторів ЛПНЩ, збільшуючи таким чином приплив холестерину ЛПНЩ з плазми. У результаті спостерігається залежно від дози препарату зниження концентрації холестеролу плазми. Після одноразового перорального застосування аторвастатину синтез стеролів інгібується від 1 до 8 годин.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ і кількість частинок ЛПНЩ. Він спричиняє виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості ЛПНЩ частинок. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину (на 30–46%), ЛПНЩ (на 41–61%), аполіпопротеїну В (на 34–50%) і тригліцеридів (на 14–33%) і викликає варіабельне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїну А.

Крім впливу на ліпіди плазми крові, аторвастатин виявляє 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 та агрегації. Завдяки такій дії він покращує гемодинаміку і сприяє

покращенню рівноваги коагуляції крові. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА редуктази впливають на метаболізм макрофагів, пригнічуючи їхню активацію, що зменшує розриви атеросклеротичних бляшок.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Аторвастатин приблизно на 80% швидко всмоктується після прийому внутрішньо, його концентрація у плазмі досягає піка протягом 1–4 годин. Хоча прийом їжі зменшує всмоктування аторвастатину, це не впливає на його ефективність. Ступінь всмоктування підвищується пропорційно до дози. Біодоступність аторвастатину становить 12%, системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА редуктази — 30%. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Понад 98% аторвастатину зв'язується з білками плазми крові. Аторвастатин не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація.

Біотрансформація аторвастатину проходить за допомогою цитохрому P450 3A4 з утворенням орто- та парагідроксильованих похідних та продуктів бета-окиснення. In vitro орто- та парагідроксильовані метаболіти чинять інгібуючу дію на ГМГ-КоА-редуктазу. Інгібуючий ефект аторвастатину щодо ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70% визначається активністю циркулюючих метаболітів.

Виведення.

Аторвастатин виводиться з жовчю та фекаліями. Середній період напіввиведення у людей становить приблизно 14 годин. Інгібуюча активність щодо ГМГ-КоА редуктази зберігається приблизно 20–30 годин завдяки наявності активних метаболітів.

У здорових добровольців літнього віку концентрація аторвастатину у плазмі крові на 42,5% вища, ніж у молодих дорослих людей. Гіполіпідемічний ефект цих вікових груп подібний. У жінок концентрація аторвастатину у плазмі (C_{max}) на 20% вища, ніж у чоловіків, AUC — нижча на 10%. Гіполіпідемічний ефект істотно не відрізняється.

Ниркова недостатність. Ураження нирок не впливає на концентрацію аторвастатину у плазмі та на його гіполіпідемічну дію.

Печінково-клітинна недостатність. Концентрація аторвастатину у плазмі хворих з алкогольним цирозом печінки підвищується (C_{max} — приблизно в 16 разів, AUC — в 11 разів).

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

