

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІВОСТОР

(LIVOSTOR)

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 мікрокристалічна, 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.

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

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лівостор являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – ранній етап біосинтезу холестерину, який обмежує швидкість його утворення.

Лівостор є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат – речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють у кровотоці у комплексі з ліпопротеїнами. Ці комплекси розділяються за допомогою ультрацентрифугування на фракції ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності), ЛППЩ

(ліпопротеїни проміжної щільності), ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) та ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності). Тригліцериди (ТГ) та холестерин у печінці включаються до складу ЛПДНЩ та вивільняються у плазму крові для транспортування у периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Встановлено, що підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику для розвитку серцево-судинних захворювань, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

Лівостор знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; лікарський засіб також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок. Лівостор зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто у групи людей, які рідко відповідають на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами.

Відомо, що підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Подібним чином знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотно пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Лівостор знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів із гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Лівостор також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїну А-1. Лівостор знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, апо В, тригліцеридів та ХС-не-ЛПВЩ (холестерину, що не входить до складу ЛПВЩ), а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Лівостор знижує ХС-ЛППЩ у пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, у тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та решта, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі крові часто виявляються у тріаді з низькими рівнями ХС-ЛПВЩ та маленькими часточками ЛПНЩ, а також у сполученні з неліпідними метаболічними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Не було послідовно доведено, що загальний рівень тригліцеридів плазми крові як такий є незалежним фактором ризику для розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної та серцево-судинної захворюваності та летальності.

Лівостор, як і деякі його метаболіти, є фармакологічно активними у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза лікарського засобу, на відміну від його системної концентрації, краще корелює зі зменшенням рівня холестерину ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози

лікарського засобу слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Лівостор швидко абсорбується після перорального застосування та його максимальні концентрації у плазмі крові досягаються впродовж 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози лікарського засобу Лівостор. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність лікарського засобу пов'язують із передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи із показників C_{max} та AUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається Лівостор із їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові є нижчою (приблизно на 30 % для C_{max} та AUC), ніж при ранковому застосуванні. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу застосування лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Середній об'єм розподілу лікарського засобу Лівостор становить приблизно 381 літр. Понад 98 % лікарського засобу зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення лікарського засобу в еритроцити. Лівостор здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

Метаболізм. Лівостор інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. У дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та парагідроксильованими метаболітами було еквівалентне інгібуванню лікарським засобом Лівостор. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму лікарського засобу Лівостор цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями Лівостору в плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Екскреція. Лівостор та його метаболіти виводяться, головним чином, з жовчю після печінкового та/або позапечінкового метаболізму, однак цей лікарський засіб, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення лікарського засобу Лівостор з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального застосування лікарського засобу менше ніж 2 % від його дози виділяється із сечею.

Окремі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові є вищими (приблизно 40 % для $C_{\max}$ та 30 % для AUC) у здорових пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих пацієнтів. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози лікарського засобу у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Фармакокінетичні дані для групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі крові чоловіків (приблизно на 20 % вище для $C_{\max}$ та на 10 % нижче для AUC). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор у чоловіків та жінок.

Порушення функцій нирок. Захворювання нирок не чинять впливу на концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові або зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із порушеннями функцій нирок не потрібне (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Гемодіаліз. Незважаючи на те, що у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводилися, вважається, що гемодіаліз не підвищує значною мірою кліренс Лівостору, оскільки лікарський засіб інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

Печінкова недостатність. Концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові помітно підвищені у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників $C_{\max}$ та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення показників $C_{\max}$ та AUC підвищуються приблизно у 16 разів та у 11 разів відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Запобігання серцево-судинним захворюванням.

Дорослим пацієнтам 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, Лівостор показаний для:

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

Пацієнтам із цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, лікарський засіб Лівостор показаний для:

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

Пацієнтам із клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лівостор 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 для зменшення підвищених рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи IIa та IIb за класифікацією Фредріксона).

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

- Для лікування пацієнтів із 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 і аполіпропротеїну В у хлопчиків, а також дівчат після початку менструацій, віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається ³ 190 мг/дл або

б) холестерин ЛПНЩ ³ 160 мг/дл та:

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

Протипоказання.

Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик розвитку міопатії в ході 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. Лівостор метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування лікарського засобу Лівостор з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3A4. Слід за можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавіридином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта.

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводилися. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже, одночасне призначення цих лікарських засобів 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 в плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які застосовують кларитроміцин, слід з

обережністю застосовувати Лівостор у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення AUC аторвастатину значно підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С талапревіром порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому для пацієнтів, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ типранавір ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С талапревір, слід уникати одночасного застосування із лікарським засобом Лівостор. Лікарський засіб слід з обережністю призначати пацієнтам, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ лопінавір ритонавір, та застосовувати у найнижчій ефективній дозі. Для пацієнтів, які застосовують інгібітори протеази ВІЛ саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір або фосампренавір ритонавір, доза лікарського засобу Лівостор не повинна перевищувати 20 мг; слід дотримуватися обережності при їх сумісному застосуванні (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза лікарського засобу Лівостор не повинна перевищувати 40 мг; також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

Ітраконазол. Значення AUC аторвастатину значно підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Отже, пацієнтам, які застосовують ітраконазол, слід дотримуватися обережності, якщо доза лікарського засобу Лівостор 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 AUC аторвастатину значно підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор у дозі 10 мг та циклоспорину в дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Лівостор та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

<i>Лікарські засоби, що взаємодіють</i>	<i>Медичні рекомендації щодо застосування</i>
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 ефективній дозі.
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір ритонавір*, дарунавір ритонавір, фосампренавір, фосампренавір ритонавір).	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу.
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір) Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір).	Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу.

*Застосовувати з обережністю та у найменшій ефективній дозі.

Гемфіброзил. У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування лікарського засобу Лівостор із гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші фібрати. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії в ході лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному застосуванні інших фібратів, Лівостор 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 лікарського засобу в комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування лікарського засобу з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад, ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування лікарського засобу Лівостор з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування лікарського засобу після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові.

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

Циметидин. Ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Антациди. Одночасне пероральне застосування аторвастатину та суспензії антацидного лікарського засобу, що містить магнію та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням

концентрації аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінюється.

Колестипол. Концентрація аторвастатину в плазмі крові є нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному застосуванні аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищує ефект, який можна отримати від застосування кожного з цих лікарських засобів окремо.

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

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

Езетиміб. Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують із 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. Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводилися. Як і у випадку з іншими статинами, при одночасному застосуванні аторвастатину та фузидової кислоти спостерігаються 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 лікарського засобу Лівостор та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі крові підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування лікарського засобу Лівостор з пероральними контрацептивами підвищує значення АУС для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дану інформацію слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка застосовує Лівостор.

Варфарин. Лівостор не чинить клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні у пацієнтів, які проходять довготривале лікування варфарином.

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

Інші лікарські засоби. Одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних лікарських

засобів та його застосування в ході естрогензамісної терапії не супроводжувалося клінічно значущими побічними ефектами. Дослідження взаємодії аторвастатину з іншими лікарськими засобами не проводилися.

Особливості застосування.

Скелетні м'язи.

Наявні окремі повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні лікарського засобу Лівостор та інших лікарських засобів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функцій 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 лікарські засоби групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) більше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Наявні окремі 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 тіла або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення застосування лікарського засобу Лівостор. Лікування лікарським засобом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування міопатії або підозри на неї.

Ризик міопатії в ході лікування лікарськими засобами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С талапревіру, 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 лікарського засобу Лівостор 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 проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості

у м'язах, особливо впродовж перших місяців терапії та впродовж будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з лікарських засобів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному застосуванні з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях можна розглядати 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 лікарським засобом Лівостор слід тимчасово або повністю припинити будь-якому пацієнту з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактору 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 функцій печінки.

Відомо, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функцій печінки. Перед тим як розпочинати терапію лікарським засобом Лівостор, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно в разі клінічної потреби. Є окремі повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які застосовували лікарські засоби групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування лікарського засобу Лівостор слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування лікарським засобом.

Лівостор слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Лівостор 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 лікарського засобу Лівостор.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирникових та/або гонадних стероїдів. Аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином лікарський засіб впливає (та чи впливає взагалі) на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальному періоді. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу групи статинів з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Лівостор пацієнтам літнього віку.

Печінкова недостатність.

Лівостор протипоказаний пацієнтам із активним захворюванням печінки, включаючи стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

До початку лікування.

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень креатинкінази (КК) при:

- порушенні функцій 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 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 лікарського засобу в плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим групам 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 верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

Вимірювання рівня креатинкінази.

Рівень креатинкінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за 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.

Пацієнтам слід 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 статинам за умови застосування мінімальної можливої дози лікарського засобу 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 засобами.

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких лікарських засобів можуть бути 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 гемфіброзілом та іншими похідними фіброевої кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та вказаними лікарськими засобами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, 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 в ході тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна

віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

Обмеження застосування.

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

До складу лікарського засобу входить лактоза. Лівостор не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікаційними лікарськими засобами повинна бути одним із складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів із 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 із ішемічною хворобою серця або декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця застосування лікарського засобу Лівостор можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лівостор протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдати шкоди плоду при їх застосуванні вагітними жінками. Лівостор можна застосовувати жінкам репродуктивного віку лише за умови, що імовірність вагітності таких пацієнток незначна, та вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування лікарським засобом Лівостор, слід негайно припинити застосування лікарського засобу та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження застосування лікарського засобу у період вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Застосування 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 застосуванні гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не повинна чинити значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватні та добре контрольовані дослідження застосування аторвастатину у період вагітності не проводилися. Наявні окремі повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції статинів.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського засобу 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 лікарським засобом Лівостор, слід припинити годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

Лікарський засіб 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) і змішана дисліпідемія (тип Іа та ІЬ за класифікацією Фредріксона).

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу Лівостор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна застосовувати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримуючу дози лікарського засобу Лівостор слід підбирати індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді на нього. Після початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу Лівостор слід проаналізувати рівні ліпідів впродовж 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 лікарського засобу Лівостор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози лікарського засобу, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

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

Одночасна гіполіпідемічна терапія.

Лівостор можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід використовувати з обережністю (див. розділи

«Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дозування для пацієнтів із порушенням функцій нирок.

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із порушенням функцій нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

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

Слід уникати лікування лікарським засобом Лівостор пацієнтів, які застосовують циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір ритонавір) або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Лівостор слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які застосовують лопінавір ритонавір, та застосовувати у найнижчій ефективній дозі. У пацієнтів, які застосовують кларитроміцин, ітраконазол, або у пацієнтів з ВІЛ, які застосовують комбінації саквінавір ритонавір, дарунавір ритонавір, фосампренавір або фосампренавір ритонавір, терапевтичну дозу лікарського засобу Лівостор слід обмежити дозою 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої ефективної дози лікарського засобу. У пацієнтів, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ – нелфінавір, або інгібітор протеази вірусу гепатиту С – боцепревір, лікування лікарським засобом Лівостор слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої ефективної дози лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Не було виявлено значущого впливу лікарського засобу 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 впродовж періоду лікування лікарським засобом Лівостор (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та підрозділ «Застосування в окремих групах пацієнтів»).

Дослідження застосування лікарського засобу у пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років не проводилися.

Передозування.

Специфічного лікування передозування лікарським засобом Лівостор немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності проводити підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування лікарського засобу з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу лікарського засобу Лівостор за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

З боку нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит, блювання; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля); артралгія.

З боку метаболізму та харчування: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперглікемія.

З боку печінки та жовчного міхура: печінкова недостатність; гепатит, холестаз.

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, кропив'янка.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо в ході довгострокового лікування).

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія.

З боку органів зору: затуманення зору; порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах.

З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, нездужання, стомлюваність; пірексія.

Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансаміназ у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

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

Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 або 7 блістерів у пачці.

Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 або 7 блістерів у пачці.

Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЛИВОСТОР

(LIVOSTOR)

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 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171), триацетин).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ливостор представляет собой синтетическое гиполипидемическое лекарственное средство. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Этот фермент катализирует преобразование ГМГ-КоА в мевалонат – ранний этап биосинтеза холестерина, который ограничивает скорость его

образования.

Ливостор является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, от которого зависит скорость преобразования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат – вещество-предшественник стеролов, в том числе холестерина. Холестерин и триглицериды циркулируют в кровотоке в комплексе с липопротеинами. Эти комплексы разделяются с помощью ультрацентрифугирования на фракции ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ЛППП (липопротеины промежуточной плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности) и ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности). Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени включаются в состав ЛПОНП и высвобождаются в плазму крови для транспортирования в периферические ткани. ЛПНП формируются из ЛПОНП и катаболизируются путем взаимодействия с высокоафинными рецепторами ЛПНП. Установлено, что повышенные уровни общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (апо В) в плазме крови способствуют развитию атеросклероза у человека и являются факторами риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как повышенные уровни холестерина ЛПВП связаны со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ливостор снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме крови путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для усиления поглощения и катаболизма ЛПНП; лекарственное средство также уменьшает продуцирование ЛПНП и количество этих частиц. Ливостор уменьшает уровень холестерина ЛПНП у некоторых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, то есть у группы людей, которые редко отвечают на лечение другими гиполипидемическими лекарственными средствами.

Известно, что повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В (мембранный комплекс для холестерина ЛПНП) провоцируют развитие атеросклероза. Подобным образом сниженные уровни холестерина ЛПВП (и его транспортного комплекса – апо А) связаны с развитием атеросклероза. Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность изменяются прямо пропорционально уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП и обратно пропорционально уровню холестерина ЛПВП.

Ливостор снижает уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией. Ливостор также снижает уровни холестерина ЛПОНП и ТГ, а также обуславливает нестойкое повышение уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина А-1. Ливостор снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, апо В, триглицеридов и ХС-не-ЛПВП (холестерина, не входящего в состав ЛПВП), а также повышает уровень холестерина ЛПВП у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией. Ливостор снижает ХС-ЛППП у пациентов с дисбеталипопротеинемией.

Подобно ЛПНП липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, в том числе ЛПОНП, ЛППП и другие, также могут способствовать развитию атеросклероза. Повышенные уровни триглицеридов в плазме крови часто обнаруживаются в триаде с низкими уровнями ХС-ЛПВП и маленькими частичками ЛПНП, а также в сочетании с

нелипидными метаболическими факторами риска развития ишемической болезни сердца. Не было последовательно доказано, что общий уровень триглицеридов плазмы крови как таковой является независимым фактором риска для развития ишемической болезни сердца. Кроме того, не было установлено независимого влияния повышения уровня ЛПВП или снижения уровня триглицеридов на риск коронарной и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Ливостор, как и некоторые его метаболиты, являются фармакологически активными у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, играющая главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза лекарственного средства, в отличие от его системной концентрации, лучше коррелирует с уменьшением уровня холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы лекарственного средства следует осуществлять в зависимости от терапевтического ответа (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика.

Всасывание. Ливостор быстро абсорбируется после перорального приема и его максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе лекарственного средства Ливостор. Абсолютная биодоступность аторвастатина (исходное лекарственное средство) составляет приблизительно 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно 30 %. Низкую системную доступность лекарственного средства связывают с пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или пресистемной биотрансформацией в печени. Хотя пища уменьшает скорость и степень абсорбции лекарственного средства приблизительно на 25 % и 9 % соответственно, исходя из показателей C_{max} и AUC, снижение уровня холестерина ЛПНП является аналогичным независимо от того, принимается Ливостор с пищей или отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови ниже (приблизительно на 30 % для C_{max} и AUC), чем при утреннем приеме. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП одинаково независимо от времени приема лекарственного средства (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение. Средний объем распределения лекарственного средства Ливостор составляет приблизительно 381 литр. Свыше 98 % лекарственного средства связывается с белками плазмы крови. Концентрационное соотношение кровь/плазма, составляющее приблизительно 0,25, указывает на плохое проникновение лекарственного средства в эритроциты. Ливостор способен проникать в грудное молоко (см. разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Особенности применения»).

Метаболизм. Ливостор интенсивно метаболизируется до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. В исследованиях *in vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами было эквивалентно ингибированию лекарственным средством Ливостор. Приблизительно 70 % циркулирующей ингибиторной активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма лекарственного средства Ливостор цитохромом P450 3A4, что согласовывается с повышенными концентрациями Ливостора в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого

изофермента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Экскреция. Ливостор и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма, однако это лекарственное средство, очевидно, не подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения лекарственного средства Ливостор из плазмы крови человека составляет приблизительно 14 часов, но период полууменьшения ингибиторной активности относительно ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов из-за вклада активных метаболитов. После перорального приема лекарственного средства менее 2 % от его дозы выделяется с мочой.

Отдельные группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Концентрации лекарственного средства Ливостор в плазме крови выше (приблизительно 40 % для $C_{\max}$ и 30 % для AUC) у здоровых пациентов пожилого возраста (в возрасте от 65 лет), чем у молодых взрослых пациентов. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при применении любой дозы лекарственного средства у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами (см. раздел «Особенности применения»).

Дети. Фармакокинетические данные для группы пациентов детского возраста отсутствуют.

Пол. Концентрации лекарственного средства Ливостор в плазме крови женщин отличаются от концентраций в плазме крови мужчин (приблизительно на 20 % выше для $C_{\max}$ и на 10 % ниже для AUC). Однако нет клинически значимого отличия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении лекарственного средства Ливостор у мужчин и женщин.

Нарушение функций почек. Заболевания почек не оказывают влияния на концентрации лекарственного средства Ливостор в плазме крови или снижение ХС-ЛПНП, а следовательно, корректировка дозы лекарственного средства для пациентов с нарушениями функций почек не нужна (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Гемодиализ. Несмотря на то, что у пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводились, считается, что гемодиализ не повышает в значительной степени клиренс Ливостора, поскольку лекарственное средство интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность. Концентрации лекарственного средства Ливостор в плазме крови заметно повышены у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Значение показателей $C_{\max}$ и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлда-Пью. У пациентов с заболеванием печени класса В по шкале Чайлда-Пью значение показателей $C_{\max}$ и AUC повышается приблизительно в 16 раз и в 11 раз соответственно (см. раздел «Противопоказания»).

Клинические характеристики.

Показания.

Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний.

Взрослым пациентам без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, табакокурение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Ливостор показан для:

- уменьшения риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшения риска возникновения инсульта;
- уменьшения риска стенокардии и проведения процедур реваскуляризации.

Пациентам с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, табакокурение или артериальная гипертензия, лекарственное средство Ливостор показано для:

- уменьшения риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшения риска возникновения инсульта.

Пациентам с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Ливостор показан для:

- уменьшения риска возникновения нелетального инфаркта миокарда;
- уменьшения риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшения риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшения риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью;
- уменьшения риска возникновения стенокардии.

Гиперлипидемия.

- Как дополнение к диете для уменьшения повышенных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).

- Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).

- Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона) в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективно.

- Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны.

- Как дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков, а также девочек после начала менструаций, в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей

диетотерапии результаты анализов такие:

а) холестерин ЛПНП остается ³ 190 мг/дл или

б) холестерин ЛПНП ³ 160 мг/дл и:

- в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
- у пациента детского возраста присутствуют два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Противопоказания.

Активное заболевание печени, которое может включать стойкое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии. Гиперчувствительность к любому из компонентов лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Риск развития миопатии в ходе лечения статинами повышается в случае одновременного применения производных фиброевой кислоты, липидомодификационных доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов СYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы СYP 3A4. Ливостор метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства Ливостор с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентраций аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости влияния на СYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазолом и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавиром, атазанавиром, индинавиром, дарунавиром). Если невозможно избежать одновременного применения этих лекарственных средств с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента.

Умеренные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флюконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови. Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследования взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил угнетают активность СYP3A4, а следовательно, одновременное назначение этих лекарственных средств с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов СYP3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших

максимальных доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. После начала лечения ингибитором или после коррекции его дозы рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента.

Грейпфрутовый сок. Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP 3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при чрезмерном употреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицин. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении лекарственного средства Ливостор в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) по сравнению с применением только лекарственного средства Ливостор (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следовательно, пациентам, принимающим кларитромицин, следует с осторожностью применять Ливостор в дозе выше 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Комбинация ингибиторов протеаз. Значение AUC аторвастатина значительно повышается при одновременном применении лекарственного средства Ливостор с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С теллапревиром по сравнению с применением только лекарственного средства Ливостор (см. раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ типранавир ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С теллапревир, следует избегать одновременного применения с лекарственным средством Ливостор. Лекарственное средство следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ лопинавир ритонавир, и применять в наименьшей эффективной дозе. Для пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир ритонавир, дарунавир ритонавир, фосампренавир или фосампренавир ритонавир, доза лекарственного средства Ливостор не должна превышать 20 мг; следует соблюдать осторожность при их совместном применении (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»). При применении пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир, доза лекарственного средства Ливостор не должна превышать 40 мг; также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов.

Итраконазол. Значение AUC аторвастатина значительно повышается при одновременном применении лекарственного средства Ливостор в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следовательно, пациентам, принимающим итраконазол, следует соблюдать осторожность, если доза лекарственного средства Ливостор превышает 20 мг (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин. Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышается при одновременном применении лекарственного средства Ливостор в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сутки по сравнению с применением только лекарственного средства Ливостор (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения лекарственного средства Ливостор и циклоспорина (см. раздел «Особенности применения»).

Медицинские рекомендации относительно применения взаимодействующих лекарственных средств подытожены в таблице (см. также разделы «Способ применения и дозы»,

«Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Взаимодействия лекарственных средств, связанные с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза.

<i>Лекарственные средства, которые взаимодействуют</i>	<i>Медицинские рекомендации относительно применения</i>
Циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир ритонавир), ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир).	Избегать применения аторвастатина.
Ингибитор протеазы ВИЧ (лопинавир ритонавир).	Применять с осторожностью и в наименьшей эффективной дозе.
Кларитромицин, итраконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир ритонавир*, дарунавир ритонавир, фосампренавир, фосампренавир ритонавир).	Не превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки.
Ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир) Ингибитор протеазы вируса гепатита С (боцепревир).	Не превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки.

*Применять с осторожностью и в наименьшей эффективной дозе.

Гемфиброзил. В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилом следует избегать совместного применения лекарственного средства Ливостор с гемфиброзилом (см. раздел «Особенности применения»).

Другие фибраты. Поскольку известно, что риск развития миопатии в ходе лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, Ливостор следует применять с осторожностью при совместном использовании с другими фибратами (см. раздел «Особенности применения»).

Ниацин. Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении лекарственного средства в комбинации с ниацином, а следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы лекарственного средства Ливостор (см. раздел «Особенности применения»).

Рифампин или другие индукторы цитохрома P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства с индукторами цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампин) может приводить к нестойкому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Из-за механизма двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение лекарственного средства Ливостор с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применение лекарственного средства после введения рифампина связано со значительным снижением концентраций аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазема гидрохлорид. Одновременный прием аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) сопровождается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин. Признаки взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлены.

Антациды. Одновременный пероральный прием аторвастатина и суспензии антацидного лекарственного средства, содержащего магния и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови приблизительно на 35 %. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не меняется.

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови ниже (приблизительно на 25 %) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышает эффект, который можно получить от приема каждого из этих лекарственных средств отдельно.

Азитромицин. Одновременное назначение аторвастатина (10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (500 мг 1 раз в сутки) не сопровождается изменениями концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспортных белков. Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина. Влияние угнетения накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестно. Если избежать одновременного назначения этих лекарственных средств невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведение клинического мониторинга эффективности аторвастатина.

Эзетимиб. Применение эзетимиба как монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Фузидовая кислота. Исследования взаимодействия аторвастатина и фузидовой кислоты не проводились. Как и в случае с другими статинами, при одновременном приеме аторвастатина и фузидовой кислоты наблюдаются явления со стороны мышечной системы (в том числе рабдомиолиз). Механизм этого взаимодействия остается неизвестным. Пациенты нуждаются в пристальном наблюдении, может потребоваться временная приостановка лечения аторвастатином.

Дигоксин. При одновременном применении многократных доз лекарственного средства Ливостор и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются приблизительно на 20 %. Следует надлежащим образом контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение лекарственного средства Ливостор с пероральными контрацептивами повышает значение AUC для норэтистерона и этинилэстрадиола (см. раздел «Фармакологические свойства»). Данную информацию следует принимать во внимание при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей Ливостор.

Варфарин. Ливостор не оказывает клинически значимого действия на протромбиновое время при применении у пациентов, которые проходят длительное лечение варфарином.

Колхицин. При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин с колхицином.

Другие лекарственные средства. Одновременное применение аторвастатина и гипотензивных лекарственных средств и его применение в ходе эстрогензаместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия аторвастатина с другими лекарственными средствами не проводились.

Особенности применения.

Скелетные мышцы.

Имеются отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении лекарственного средства Ливостор и других лекарственных средств этого класса. Имеющиеся в анамнезе нарушения функций почек могут быть фактором риска для развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие лекарственные средства группы статинов, иногда вызывает миопатию, которая определяется как боль в мышцах или слабость мышц в сочетании с повышением показателей креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз выше верхнего предела нормы. Одновременное применение высших доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СYP3A4 (например, кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ), повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

Имеются отдельные сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) – аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия выявляет некротизирующую миопатию без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается позитивная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц неизвестной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры тела или если признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема лекарственного средства Ливостор. Лечение лекарственным средством следует прекратить в случае значительного повышения уровня КФК, диагностирования миопатии или подозрения на нее.

Риск миопатии в ходе лечения лекарственными средствами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы вируса гепатита С теллапревира, комбинаций ингибиторов протеазы ВИЧ, в том числе саквинавир ритонавир, лопинавир ритонавир, типранавир ритонавир, дарунавир ритонавир, фосампренавир и фосампренавир ритонавир, а также ниацина или антимикотиков группы азолов. Врачи, рассматривающие возможность

комбинированной терапии лекарственного средства Ливостор и производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, комбинаций саквинавир ритонавир, лопинавир ритонавир, дарунавир ритонавир, фосампренавира, фосампренавир ритонавир, антимикотиков группы азолов или липидомодифицирующих доз ниацина, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также проводить тщательный мониторинг состояния пациентов относительно любых признаков или симптомов боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в направлении увеличения любого из лекарственных средств. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеупомянутыми лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях можно рассматривать возможность периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

Сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, при одновременном применении аторвастатина с колхицином, поэтому аторвастатин с колхицином следует назначать пациентам с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Терапию лекарственным средством Ливостор следует временно или полностью прекратить любому пациенту с острым, серьезным состоянием, указывающим на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, гипотензия, хирургическая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства, а также неконтролируемые судороги).

Нарушение функций печени.

Известно, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства, связаны с отклонением от нормы биохимических показателей функций печени. Перед тем как начинать терапию лекарственным средством Ливостор, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Есть отдельные сообщения о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших лекарственные средства группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время применения лекарственного средства Ливостор следует немедленно прекратить лечение. Если не определена альтернативная этиология, не следует повторно начинать лечение лекарственным средством.

Ливостор следует с осторожностью назначать пациентам, употребляющим значительные количества алкоголя и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Ливостор противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. раздел «Противопоказания»).

Эндокринная функция.

Сообщалось о повышении уровня HbA1c и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и лекарственного средства Ливостор.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию

надпочечниковых и/или гонадных стероидов. Аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы крови и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовалось у достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом лекарственное средство влияет (и влияет ли вообще) на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в предменопаузальном периоде. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственного средства группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Применение пациентам пожилого возраста.

Поскольку старший возраст (свыше 65 лет) является фактором склонности к миопатии, следует с осторожностью назначать Ливостор пациентам пожилого возраста.

Печеночная недостаточность.

Ливостор противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая стойкое повышение уровней печеночных трансаминаз неизвестной этиологии (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

До начала лечения.

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень креатинкиназы (КК) при:

- нарушении функций почек;
- гипофункции щитовидной железы;
- наследственных расстройствах мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенных в прошлом случаях токсического влияния статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и/или употреблении больших количеств алкоголя.

Для пациентов пожилого возраста (свыше 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом наличия других факторов склонности к развитию рабдомиолиза.

Повышение уровня лекарственного средства в плазме крови возможно, в частности, в случае взаимодействия и применения особым группам пациентов, в том числе пациентам с наследственными болезнями.

В таких случаях рекомендуется оценивать соотношение рисков и возможной пользы от лечения и проводить клинический мониторинг состояния пациентов. Если до начала лечения уровень КК значительно повышен (превышает верхний предел нормы (ВПН) более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

Измерение уровня креатинкиназы.

Уровень креатинкиназы не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любых возможных альтернативных причин повышения уровня КК, поскольку это может осложнить расшифровку результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение КК (превышение ВПН более чем в 5 раз), то через 5-7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

-

-

Во время лечения.

Пациенты должны знать о необходимости немедленно сообщать о развитии боли в мышцах, судорог или слабости, особенно когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

В случае появления этих симптомов во время лечения аторвастатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень КК значительно повышен (превышает ВПН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

Целесообразность прекращения лечения следует также рассмотреть, если повышение уровня КК не достигает пятикратного превышения ВПН, но симптомы со стороны мышц имеют тяжелый характер и ежедневно становятся причиной неприятных ощущений.

После возникновения симптомов и нормализации уровня КК можно рассмотреть возможность возобновления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативным статином при условии применения минимальной возможной дозы лекарственного средства и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (превышение ВПН более чем в 10 раз) или в случае установления диагноза рабдомиолиза (или подозрения на развитие рабдомиолиза).

Одновременное применение с другими лекарственными средствами.

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких лекарственных средств могут быть мощные ингибиторы CYP3A4 или транспортных белков: циклоsporин, телитромицин, кларитромицин, делагирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, эритромицином, ниацином и эзетимибом также возрастает риск возникновения миопатий. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (не взаимодействующие с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и указанными лекарственными средствами, следует тщательно взвесить пользу и риски от одновременного лечения. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина до минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов CYP3A4 следует рассмотреть

возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

Не рекомендуется одновременно назначать аторвастатин и фузидовую кислоту, поэтому следует рассмотреть возможность временной отмены аторвастатина на период лечения фузидовой кислотой.

Интерстициальная болезнь легких.

В ходе лечения некоторыми статинами (особенно в ходе длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (устоляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае возникновения подозрения на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

Ограничения применения.

Лекарственное средство не исследовали при условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов было повышение уровня хиломикронов (типы I и V по классификации Фредриксона).

В состав лекарственного средства входит лактоза. Ливостор не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением мальабсорбции глюкозы-галактозы. Терапия липидомодификационными лекарственными средствами должна быть одним из составляющих компонентов комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов из-за гиперхолестеринемии. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда результата от соблюдения диеты, ограничивающей потребление насыщенных жиров и холестерина, а также от применения других немедикаментозных мер, было недостаточно. Пациентам с ишемической болезнью сердца или несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца прием лекарственного средства Ливостор можно начать одновременно с соблюдением диеты.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Ливостор противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть. Статины могут причинить вред плоду при их применении беременными женщинами. Ливостор можно применять женщинам репродуктивного возраста лишь при условии, что вероятность беременности таких пациенток незначительна, и они были проинформированы о потенциальных факторах риска. Если женщина забеременела в период лечения лекарственным средством Ливостор, следует немедленно прекратить прием лекарственного средства и повторно проконсультировать пациентку относительно потенциальных факторов риска для плода и отсутствии известной клинической пользы от продолжения приема лекарственного средства в период беременности.

При нормальном течении беременности уровни сывороточного холестерина и триглицеридов повышаются. Прием гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не

будет иметь полезного эффекта, поскольку холестерин и его производные необходимы для нормального развития плода. Атеросклероз – это хронический процесс, а следовательно, перерыв в приеме гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не должен оказывать значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

Адекватные и хорошо контролируемые исследования применения аторвастатина в период беременности не проводились. Имеются отдельные сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции статинов.

Период кормления грудью.

Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко, однако известно, что небольшое количество другого лекарственного средства этого класса проникает в грудное молоко. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, которые находятся на грудном вскармливании, женщинам, нуждающимся в лечении лекарственным средством Ливостор, следует прекратить кормление грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственное средство оказывает очень незначительное влияние на скорость реакции во время управления автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Гиперлипидемия (гетерозиготная семейная и несемейная) и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона).

Рекомендованная начальная доза лекарственного средства Ливостор составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, нуждающихся в значительном снижении уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45 %), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Диапазон доз лекарственного средства Ливостор находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Лекарственное средство можно принимать однократной дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальную и поддерживающую дозы лекарственного средства Ливостор следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа на него. После начала лечения и/или после титрования дозы лекарственного средства Ливостор следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (в возрасте 10-17 лет).

Рекомендованная начальная доза лекарственного средства Ливостор составляет 10 мг/сутки; максимальная рекомендованная доза – 20 мг/сутки (дозы лекарственного средства, превышающие 20 мг, в этой группе пациентов не исследовались). Дозы лекарственного средства следует подбирать индивидуально в соответствии с целью лечения. Корректировку

дозы следует проводить с интервалом 4 недели или более.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Доза лекарственного средства Ливостор для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Ливостор следует использовать в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, аферез ЛПНП), или если гиполипидемические методы лечения недоступны.

Одновременная гиполипидемическая терапия.

Ливостор можно использовать с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует использовать с осторожностью (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дозирование для пациентов с нарушением функций почек.

Заболевания почек не влияет ни на концентрации в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении лекарственного средства Ливостор; следовательно, коррекция дозы лекарственного средства для пациентов с нарушением функции почек не нужна (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Дозирование для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол или определенные ингибиторы протеаз.

Следует избегать лечения лекарственным средством Ливостор пациентов, принимающих циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир ритонавир) или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир). Ливостор следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, которые принимают лопинавир ритонавир, и применять в наименьшей эффективной дозе. У пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол, или у пациентов с ВИЧ, которые принимают комбинации саквинавир ритонавир, дарунавир ритонавир, фосампренавир или фосампренавир ритонавир, терапевтическую дозу лекарственного средства Ливостор следует ограничить дозой 20 мг, а также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения применения наименьшей эффективной дозы лекарственного средства. У пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ – нелфинавир, или ингибитор протеазы вируса гепатита С – боцепревир, лечение лекарственным средством Ливостор следует ограничить дозой до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей эффективной дозы лекарственного средства (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети.

Не было выявлено значимого влияния лекарственного средства на рост или половое созревание мальчиков или на длительность менструального цикла у девочек (см. разделы «Побочные реакции», «Способ применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать относительно приемлемых методов контрацепции в течение периода лечения лекарственным средством Ливостор (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью» и подраздел «Применение в отдельных группах

пациентов»).

Исследования применения лекарственного средства у пациентов препубертатного возраста или пациентов в возрасте до 10 лет не проводились.

Передозировка.

Специфического лечения передозировки лекарственным средством Ливостор нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и при необходимости проводить поддерживающие мероприятия. Из-за высокой степени связывания лекарственного средства с белками плазмы крови не следует ожидать значительного усиления клиренса лекарственного средства Ливостор при помощи гемодиализа.

Побочные реакции.

Со стороны нервной системы: головная боль; головокружение, парестезия, гипестезия, дисгевзия, амнезия; периферические нейропатии; кошмарные сновидения; депрессия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор; панкреатит, рвота; желудочно-кишечный дискомфорт, отрыжка, метеоризм; боль в животе.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в суставах, боль в спине; миопатия, миозит, рабдомиолиз; мышечно-скелетная боль, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, опухание суставов, тендинопатия (иногда осложненная разрывом сухожилия); артралгия.

Со стороны метаболизма и питания: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия; гипергликемия.

Со стороны печени и желчного пузыря: печеночная недостаточность; гепатит, холестаз.

Со стороны кожи и соединительной ткани: кожные высыпания, зуд, алопеция; ангионевротический отек, булезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз; крапивница.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: боль в горле и гортани; носовое кровотечение; исключительные случаи интерстициального заболевания легких (особенно в ходе длительного лечения).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции; анафилаксия.

Со стороны органов зрения: затуманивание зрения; нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия: шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы: лейкоцитурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Общие нарушения: астения, боль в груди, периферические отеки, недомогание, утомляемость; пирексия.

Изменения результатов лабораторных анализов: отклонения результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови; повышение уровня трансаминаз в крови, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности креатинфосфокиназы, положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче; повышение активности аланин-аминотрансферазы, повышение активности креатинфосфокиназы крови.

Есть отдельные сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии, связанной с применением статинов (см. раздел «Особенности применения»).

Имеются отдельные сообщения о когнитивных расстройствах (например, потеря памяти, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: 10 таблеток в блистере; по 3 или 7 блистеров в пачке.

Таблетки по 20 мг: 10 таблеток в блистере; по 3 или 7 блистеров в пачке.

Таблетки по 40 мг: 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его

деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.