

Состав

действующее вещество: atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно аторвастатину 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.

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-ЛПНП у пациентов с дисбеталипопротеинемией.

Подобно ЛПНП липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, в том числе ЛПОНП, ЛПНП 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 полуменьшения 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»).

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:

a. холестерин ЛПНП остается ³ 190 мг/дл или

b. 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 CYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола) (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы CYP 3A4. Ливостор метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства Ливостор с мощными ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению концентраций аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости влияния на CYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоназолом, 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 CYP3A4 (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 CYP3A4, 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 CYP3A4 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 телапревиром 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 телапревир, 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 гемфибросилом следует избегать совместного применения лекарственного средства Ливостор с гемфибросилом (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 телупревира, 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 СУР3А4 или транспортных белков: циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, 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 СYP3A4 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 (утомляемость, 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

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

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»).

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 (тиранавир + 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

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).