

Действующее вещество: atorvastatin;

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

Вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат, лактоза, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II White (гипромеллоза, лактоза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 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.

Фармакологическая группа

Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ C10A A05.

Фармакологические свойства

Фармакологические.

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

Аторвастатин 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 транспортировки в периферические ткани. ЛПНП формируются 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 с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Аторвастатин 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 выработку ЛПНП и количество этих частиц. Аторвастатин 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 снижены уровни холестерина ЛПВП (и его транспортного комплекса - а по А) связаны с развитием атеросклероза. Эпидемиологические исследования установили, что сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность меняются прямо пропорционально уровню общего холестерина и холестерина ЛПНП и обратно пропорционально уровню холестерина ЛПВП.

Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и апо В у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией. Аторвастатин также снижает уровень холестерина ЛПОНП и ТГ, а также приводит неустойчивое повышение уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина А-1. Аторвастатин снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, апо В, триглицеридов и ХС-никак ЛПВП (холестерина, не входит в состав

ЛПВП), а также повышает уровень холестерина ЛПВП у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией. Аторвастатин снижает ХС-ЛПВП у пациентов с дисбеталипопротеинемией.

Подобно ЛПНП липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, в том числе ЛПОНП, ЛППП и остальные, также могут способствовать развитию атеросклероза. Повышенные уровни триглицеридов в плазме крови часто оказываются в триаде с низкими уровнями ХС ЛПВП и маленькими долями 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, было установлено независимого влияния повышения уровня ЛПВП или снижение уровня триглицеридов на риск коронарной и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Аторвастатин, как и некоторые его метаболиты, являются фармакологически активными у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, которая играет 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.

Всасывания. Аторвастатин быстро абсорбируется после перорального применения и его максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе лекарственного средства аторвастатина. Биодоступность аторвастатина (исходный препарат) составляет примерно 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет примерно 30%. Низкую системную доступность лекарственного средства связывают с предсистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и / или предсистемной биотрансформации в печени. Хотя пища снижает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25% и 9% соответственно, исходя из показателей C_{max} и AUC, снижение уровня холестерина ЛПНП подобно независимо от того, принимается аторвастатин с пищей или отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови ниже (примерно на 30% для C_{max} и AUC), чем при утреннем применении. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП является одинаковым независимо от времени применения лекарственного средства (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

Метаболизм. Аторвастатин интенсивно метаболизируется в орто и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. В исследованиях *in vitro* ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы орто и парагидроксилированных метаболитами было эквивалентно ингибированию лекарственным средством аторвастатина. Примерно 70% циркулирующей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма лекарственного средства аторвастатина цитохрома P450 3A4, что согласуется с повышенными концентрациями аторвастатина в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого фермента (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Экскреция. Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и / или внепеченочного метаболизма, однако этот препарат, очевидно, не испытывает желудочно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения лекарственного средства аторвастатина из плазмы крови человека составляет примерно 14 часов, но период наивысшей ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов через вклад активных метаболитов. После перорального применения лекарственного средства менее 2% от его дозы выделяется с мочой.

Отдельные группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Концентрации лекарственного средства аторвастатина в плазме крови выше (примерно 40% для C_{max} и 30% для AUC) у здоровых пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), чем у молодых взрослых пациентов. Клинические данные свидетельствуют о

большей степенью 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 аторвастатина в плазме крови женщин отличаются от концентраций в плазме крови мужчин (примерно на 20% выше для C_{max} и на 10% ниже для AUC). Однако нет клинически значимой различия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении лекарственного средства аторвастатина у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек. Заболевания почек не оказывают влияния на концентрации лекарственного средства аторвастатина в плазме крови или снижение ХС ЛПНП, а следовательно, коррекция дозы лекарственного средства для пациентов с нарушениями функции почек не требуется (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 значительной степени клиренс аторвастатина, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность. Концентрации лекарственного средства аторвастатина в плазме крови заметно повышенные у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Значения показателей C_{max} и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлд-Пью. У пациентов с заболеванием печени класса по шкале Чайлд-Пью значения показателей C_{max} и AUC повышаются примерно в 16 раз и в 11 раз соответственно (см. Раздел «Противопоказания»).

показания

Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям.

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

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда
- уменьшение риска возникновения инсульта;
- уменьшение 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, курение или артериальная гипертензия, лекарственное средство аторвастатина показан для:
- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда
- уменьшение риска возникновения инсульта. Пациентам с клинически выраженной ишемической болезнью сердца аторвастатина показан для:
- уменьшение риска возникновения нелетального инфаркта миокарда
- уменьшение риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшение риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью
- уменьшение 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 эффективным.
- 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 девушек 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 ≥ 190 мг / дл или

б) холестерин ЛПНП ≥ 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 устойчивое повышение активности печеночных трансаминаз неизвестной этиологии. Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Риск развития миопатии в ходе лечения статинами повышается при одновременном применении 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. Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства аторвастатин с мощными ингибиторами СYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости воздействия на СYP 3A4. Вслед за возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, Пасаконазол и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавир, атазанавиром, индинавиром, дарунавир). 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 флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови. Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследование взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводилось. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют 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 СYP 3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при избыточном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицин. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении лекарственного средства аторвастатина в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) по сравнению с применением только лекарственного средства аторвастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Итак, пациентам, которые применяют кларитромицин, следует с осторожностью применять аторвастатина 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 аторвастатина с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С телупревином по сравнению с применением только лекарственного средства аторвастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому для пациентов, принимающих ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С телупревир, следует избегать одновременного применения с лекарственным средством аторвастатина. Лекарственное средство следует с осторожностью назначать пациентам, которые

применяют ингибитор протеазы ВИЧ лопинавир + ритонавир, и применять в низкой эффективной дозе. Для пациентов, принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир доза лекарственного средства аторвастатина не должна превышать 20 мг следует соблюдать осторожность при их совместном применении (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»). При применении пациентам, которые применяют ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир или ингибитор протеазы вируса гепатита С боцепревир доза лекарственного средства аторвастатина не должна превышать 40 мг также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов.

Итраконазол. Значение AUC аторвастатина значительно повышается при одновременном применении лекарственного средства аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Итак, пациентам, которые применяют итраконазол, следует соблюдать осторожность, если доза лекарственного средства аторвастатина 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 аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг / кг / сут по сравнению с применением только лекарственного средства аторвастатина (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения лекарственного средства аторвастатина и циклоспорина (см. Раздел «Особенности применения»).

Медицинские рекомендации по применению лекарственных средств, взаимодействующих подведены 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, взаимодействующие</i>	<i>Медицинские рекомендации по применению</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 минимальной эффективной дозе.
Кларитромицин, итраконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир + ритонавир * дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир).	Превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки.
Ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир) Ингибитор протеазы вируса	Превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки.

гепатита С (боцепревив).	
--------------------------	--

* Применять с осторожностью и в минимальной эффективной дозе.

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

Другие фибраты. Поскольку известно, что риск развития миопатии в ходе лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении других фибратов, аторвастатина 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 аторвастатина (см. Раздел «Особенности применения»).

Рифампицин или другие индукторы цитохрома P450 3A4. Одновременное применение лекарственного средства с индукторами цитохрома P450 3A4 (например, эфавиренз, рифампицин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение лекарственного средства аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченное применения 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. Признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

Антациды. Одновременное пероральное применение аторвастатина и суспензии антацидного лекарственного средства, содержащего магния и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина не изменяется.

Колестипол. Концентрация аторвастатина в плазме крови ниже (примерно на 25%) при одновременном применении аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышает эффект, который можно получить от применения 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 подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих лекарственных средств невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведения клинического мониторинга эффективности аторвастатина.

Эзетимиб. Применение эзетимиба в качестве 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.

Фузидиевая кислота. Исследование взаимодействия аторвастатина и фузидиевая кислота не проводились. Как и в случае с другими статинами, при одновременном применении аторвастатина и фузидиевая кислота наблюдаются явления со стороны мышечной системы (в том числе рабдомиолиз). Механизм этого взаимодействия остается неизвестным. Пациенты нуждаются в тщательном наблюдении, может потребоваться временная приостановка лечения аторвастатином.

Дигоксин. При одновременном применении многократных доз лекарственного средства аторвастатина и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются

примерно на 20%. Следует должным образом контролировать состояние пациентов, получающих дигоксин.

Пероральные контрацептивы. Одновременное применение лекарственного средства аторвастатина с оральными контрацептивами повышает значение AUC для норэтистерона и этинилэстрадиола (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Данную информацию следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая применяет аторвастатин.

Варфарин. Аторвастатин не оказывает клинически значимого действия на протромбиновое время при применении у пациентов, проходящих 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 их применения в ходе эстрогензаместительной терапии не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Исследование взаимодействия аторвастатина с другими лекарственными средствами не проводилось.

особенности применения

Скелетные мышцы.

Имеющиеся отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении лекарственного средства аторвастатина и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек может 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 КФК (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение высоких доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы СYP3A4 (например, кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ), повышает риск миопатии / рабдомиолиза.

Имеющиеся 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 КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия выявляет некротизирующую миопатию без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать в любом 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 применения лекарственного средства аторвастатина. Лечение лекарственным средством следует прекратить в случае повышения уровня КФК, диагностирования миопатии или подозрения на нее.

Риск миопатии во время лечения лекарственными средствами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, ингибитора протеазы вируса гепатита С телупревиру, 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, которые рассматривают возможность комбинированной терапии лекарственного средства аторвастатина и производных фиброевой кислоты, эритромицина, кларитромицина, комбинаций саквинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавиру, фосампренавир + ритонавир, антимикотиков группы азолов или липидомодифицирующей доз ниацина, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также проводить тщательный мониторинг состояния пациентов по любым признакам или симптомам боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в течение прежде x 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 применении с вышеуказанными 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 аторвастатина следует временно или полностью прекратить любом пациенту с острым, серьезным состоянием, указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная 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, связанные с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Перед тем как начинать терапию лекарственным средством аторвастатина, рекомендуется получить результаты анализов показателей ферментов печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Есть отдельные сообщения о случаях летального и нелетального печеночной недостаточности у пациентов, получавших лекарственные средства группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и / или гипербилирубинемией или желтухой при применении лекарственного средства аторвастатина следует немедленно прекратить. Если не определено альтернативной этиологии, не следует повторно начинать лечение лекарственным средством.

Аторвастатина следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим значительные количества алкоголя и / или имеющим в анамнезе заболевания печени. Аторвастатина противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении активности печеночных трансаминаз неясной 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 аторвастатина.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию надпочечников и / или гонадных стероидов. Аторвастатин не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы крови и не повреждает резерв надпочечников. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовали в достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом лекарственное средство влияет (и влияет ли вообще) на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в предменопаузальный период. 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 у пациентов пожилого возраста.

Поскольку старший возраст (65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать аторвастатина у пациентов пожилого возраста.

Печеночная недостаточность.

Аторвастатина противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

До начала лечения.

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

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

Для пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом наличия других факторов предрасположенности 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 УК значительно повышен (превышает верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

Измерение уровня КФК.

Уровень КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня УК, поскольку это может усложнить расшифровку результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение УК (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз), то через 5-7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

Во время лечения.

Пациентам следует знать о необходимости немедленно сообщать о развитии боли в мышцах, судом 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 УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

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

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

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня УК (превышение верхней границы нормы 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 СYP3A4 или транспортных белков циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, Пosaконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты и эзетимиба также риск возникновения миопатии. Если возможно, следует применять другие лекарственные средства (не взаимодействуют 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 в 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 фузидовая кислота, поэтому стоит рассмотреть возможность временной отмены аторвастатина в период лечения фузидиевая кислота.

Интерстициальная болезнь легких.

Во время 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.

Ограничение применения.

Препарат не исследовали в условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов было повышение уровня хиломикрон (типы I и V по классификации Фредриксона).

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

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

При нормальном протекании беременности уровне сывороточного холестерина и триглицеридов повышаются. Применение гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не будет полезного эффекта, поскольку холестерин и его производные необходимы для нормального развития плода. Атеросклероз - это хронический процесс, а следовательно, перерыв в применении гиполипидемических лекарственных средств в период беременности не должна оказывать значительного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

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

Период кормления грудью.

Неизвестно, проникает 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, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении лекарственным средством аторвастатина, следует прекратить кормление грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Лекарственное средство осуществляет очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении 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 аторвастатина составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, которые требуют значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45%), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозирование диапазон лекарственного средства аторвастатина находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Лекарственное средство можно применять разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальную и поддерживающую дозы лекарственного средства аторвастатина следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа на него. После начала лечения и / или после титрования дозы лекарственного средства аторвастатина 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 аторвастатина 10 мг / сут; максимальная рекомендуемая доза - 20 мг / сут (дозы лекарственного средства, превышающие 20 мг, в этой группе пациентов не исследовались). Дозы лекарственного средства следует подбирать индивидуально в целях лечения. Корректировка дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

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

Одновременная гиполипидемическая терапия.

Аторвастатина можно использовать с СЕКВЕСТРАНТЫ 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 функции почек.

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

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

Следует избегать лечения лекарственным средством аторвастатина пациентов, принимающих циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ (типранавир + ритонавир) или ингибитор протеазы вируса гепатита С (телапревир). Аторвастатина следует с осторожностью назначать пациентам с ВИЧ, которые применяют лопинавир + ритонавир, и применять в низкой эффективной дозе. У пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол, или у пациентов с ВИЧ, которые применяют комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир или фосампренавир + ритонавир, терапевтическую дозу лекарственного средства аторвастатина 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 аторвастатина следует ограничить дозой до 40 мг, а также рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения наименьшей эффективной дозы лекарственного средства (см. «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 продолжительность менструального цикла у девушек (см. Разделы «Побочные реакции», «Способ применения и дозы»). Девочек-подростков следует проконсультировать по приемлемым методам контрацепции в течение периода лечения лекарственным средством аторвастатина (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью» и подразделение «Применение в отдельных группах пациентов»).

Исследование применения лекарственного средства у пациентов подросткового возраста или пациентов в возрасте до 10 лет не проводилось.

Передозировка

Специфического лечения передозировки лекарственным средством аторвастатина нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и в случае необходимости проводить поддерживающие мероприятия. -За высокой степени связывания лекарственного средства с белками плазмы крови не следует ожидать значительного усиления клиренса лекарственного средства аторвастатина с помощью гемодиализа.

побочные реакции

Со стороны нервной системы: головная боль головокружение, парестезии, 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 костно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в суставах, боль в спине миопатия, миозит, рабдомиолиз; мышечно-скелетные боли, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, опухание суставов, тендинопатия (иногда затруднена 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, буллезный 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 долгосрочного лечения).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции анафилаксия.

Со стороны органа 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 КФК крови повышение уровня трансаминаз в крови, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности КФК, положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче; повышение активности печеночных, повышение активности КФК крови.

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

Имеющиеся отдельные сообщения о когнитивные расстройства (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

ПАО «Киевский витаминный завод».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности

04073, Украина, г.. Киев, ул. Копылевская, 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 аторвастатина 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 пленочных покрытия Opadry II White (гипромеллоза, лактозы моногидрат, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 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, який 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 в 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 - а по 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 в 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-никак ЛПВП (холестерина, а не входящего в состав ЛПВП), а также повышает уровень холестерина ЛПВП в пациентов с изолированной гипертриглицеридемией. Ливостор снижает ХС-ЛППП в пациентов с дисбеталипопротеинемией.

Подобно ЛПНП липопротеины, обогащенный 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 частички 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 клиренс 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 щодо ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно 30%. Низкую системную доступность лекарственного средства связывают с пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и / или пресистемной биотрансформации 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. Концентрационной соотношении кровь / плазма, составляющее приблизительно 0,25, указывает на плохое проникновение лекарственного средства в эритроциты. Ливостор способен проник в грудное молоко (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Особенности применения»).

Метаболизм. Ливостор интенсивно метаболизируется в 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% циркулирующих ингибиторной активности щодо ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования *in vitro* свидетельствуют о важности метаболизма лекарственного средства Ливостор цитохрома P450 3A4, что согласовывается с повышенной концентрацией 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 полужизни ингибиторной активности щодо ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов из-за вклада активных метаболитов. После 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) в здоровых пациентов пожилого возраста (в возрасте от 65 лет), чем в молодых взрослых пациентов. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при применении любой дозы лекарственного средства в 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 имеется 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 нужно (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

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

Печеночная недостаточность. Концентрации лекарственного средства Ливостор в плазме крови заметно Повышенные в пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Значение показателей C_{max} и AUC в 4 раза выше в пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлд-Пью. В пациентов с заболеванием печени класса В по шкале Чайлд-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 IИ 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 в 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 в 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 вторых 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 миопатия в ходе лечения статинами повышается в случае одновременного применения производных фиброевой кислоты, липидомодификационных доз ниацина, циклоsporина 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, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазол, Посаконазол и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавиром, атазанавиром, индинавир, дарунавиром). Если невозможно избежать одновременного применения ЭТИХ лекарственных средств с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежаще клинический мониторинг состояния пациента.

Умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повысить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатия. 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 повысить концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при чрезмерно употреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в день).

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 комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ, а также с ингибитором протеазы вируса гепатита С телупревином 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 телупревир, 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 быть не должно 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 быть не должно 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 превосходит 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 повысить 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 щодо 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 миопатия / рабдомиолиза.

<i>Лекарственные средства, Которые взаимодействуют</i>	<i>Медицинские рекомендации щодо 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 миопатия / 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 миопатия 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 приводит 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 отсроченной 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 превосходит эффект, який 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 повысить уровень системной экспозиции аторвастатина. Влияние подавления 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 надлежаще 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 надлежаще образом контролировать состояние пациентов, принимающим 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 воспринимать во внимание при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающим Ливостор.

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

Колхицин. При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщалось в случаях миопатия, 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 вторых 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 миопатия, 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 миопатия / рабдомиолиза.

Имеются отдельные сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатия (ИОНМ) - аутоиммунной миопатия, 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 миопатия без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается позитивная динамика.

Возможность развития миопатия следует рассматривать в любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и / или значительным повышением КФК. Пациентам следует порекомендовать немедленно сообщать в 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 миопатия или подозрения на нее.

Риск миопатия 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 риска, а также проводит тщательный мониторинг состояния пациентов щодо любых признаков или симптомов боли, болезненности или сл Бост в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в направлении увеличении любого из лекарственных средств. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающий 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 миопатия.

Сообщалось о случаях миопатия, 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 любом пациенту с острым, серьезным состоянием, указывающими на развитие миопатия, 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 летальное и нелетальной печеночной недостаточности в 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 стойко повышенные уровни 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 ослабить 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 в достаточном количестве 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 миопатия, 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»).

К началу лечения.

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. К началу лечения статинами в 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 к началу лечения уровень УК значительно повышен (превосходит 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 УК, поскольку это может осложнить расшифровку результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение УК (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 в 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 УК у этого пациента. Если уровень УК значительно повышен (превосходит ВПН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

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

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

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня УК (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 СYP3A4 или транспортных белков циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, Пosaконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавиром, 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 в 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 аторвастатин 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 исследовалось при условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов было повышение уровня хиломикрон (типы I и V по классификации Фредриксона).

В состав лекарственного средства входит лактоза. Ливостор не следует воспринимать 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 результаты 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 щодо 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 аномалии после внутриутробной экспозиции статинов.

Период кормления грудью.

Неизвестно, проникает ли аторвастатин в грудное молоко, однако известно, что небольшое количество второго 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 воспринимать 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 соответствующих образом откорректировать дозу.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в 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 согласовании 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 СЕКВЕСТРАНТЫ 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 нужно (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

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

Следует избегать лечения лекарственным средством Ливостор пациентов, принимающим 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. В пациентов, принимающих кларитромицин, итраконазол, или в 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. В 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 щодо 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 в пациентов подросткового возраста или пациентов в возрасте до 10 лет не проводились.

Передозировка

Специфического лечения передозировки лекарственным средством Ливостор комментарии. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматическими 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 костно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в суставах, боль в спине; миопатия, миозит, рабдомиолиз; мышечно-скелетная боль, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, опуханию 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; анафилаксии.

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 миопатия, 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 ° C.

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

ПАО «Киевский витаминный завод».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

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

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.