

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИВОСТОР 20 МГ, 40 МГ

## **Состав:**

*действующее вещество:* atorvastatin; [R(R\*R\*)]-2-(4-фторфенил)-бета, дельта-дигидрокси-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-пиррол-1-гептановая кислота;

1 таблетка содержит аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата) 20 мг или 40 мг;

*вспомогательные вещества:* гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат, лактозы моногидрат, кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат; *оболочка:* смесь для пленочного покрытия Opadry II White (гидроксипропилметилцеллюлоза, лактозы моногидрат, полиэтиленгликоль, титана диоксид (E 171), триацетин).

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

**Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Аторвастатин. Код АТС С10А А05.

## **Клинические характеристики.**

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

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

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

У пациентов с клиническими симптомами коронарных заболеваний аторвастатин назначают для:

- снижения риска развития нефатального инфаркта миокарда;
- снижения риска развития фатального и нефатального инсульта;
- снижения риска при проведении процедуры реваскуляризации;
- снижения риска госпитализации по причине застойной сердечной недостаточности;
- снижения риска возникновения стенокардии.

*Дети (10–17 лет).*

Ливостор применяют как дополнение к диете для снижения уровня общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В у мальчиков и у девочек в постменархиальный период с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, даже при условии соблюдения адекватной диеты, если уровень ЛПВП остается  $\geq 190$  мг/дл или уровень ЛПНП остается  $\geq 160$  мг/дл и в семейном анамнезе имеет место возникновение сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте; больные дети имеют два или более других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, пациентам с заболеваниями печени в стадии обострения или повышенным в три и больше раз уровнем трансаминаз сыворотки крови. Ливостор противопоказан при беременности и кормлении грудью, а также в случае возможного зачатия, вследствие недостаточных мер контрацепции. Детский возраст до 10 лет.

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

*Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия.*

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

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

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

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

*Применение у пациентов с почечной недостаточностью.*

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

*Применение у пациентов пожилого возраста.*

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

При необходимости приема препарата в дозе 10 мг рекомендуется применять препарат Ливостор, таблетки по 10 мг.

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

*психические расстройства:* бессонница;

*нервная система:* головная боль;

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

*опорно-двигательная система и соединительная ткань:* миалгия;

*общие реакции:* астения.

Кроме упомянутых, иногда отмечали такие побочные эффекты препарата:

*обмен веществ:* гипогликемия, гипергликемия, анорексия;

*нервная система:* периферическая нейропатия, парестезия;

*пищевой тракт:* панкреатит, рвота;

*гепатобилиарная система:* гепатит, холестатическая желтуха;

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

*опорно-двигательная система и соединительная ткань:* миопатия, миозит, мышечные судороги;

*репродуктивная система:* импотенция.

Не все из приведенных проявлений имеют тесную причинную связь с

применением аторвастатина.

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

У постмаркетинговых исследованиях иногда возникали такие побочные эффекты: *кровь и лимфатическая система* — тромбоцитопения; *иммунная система* — аллергические реакции (включая анафилаксию); *травмы, отравления* — разрывы сухожилия; *метаболизм* — увеличение веса; *нервная система* — гипестезия, амнезия, головокружение, дисгевзия; *органы слуха* — звон в ушах; *кожа и подкожная клетчатка* — синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, буллезная сыпь, крапивница; *опорно-двигательная система и соединительная ткань* — рабдомиолиз, артралгия, боль в спине; *общие реакции* — боль в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, утомляемость.

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

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью, а также в случае возможного зачатия, вследствие недостаточных мер контрацепции. Препарат может быть назначен женщинам репродуктивного возраста в случае, когда они достаточно проинформированы о возможном риске для плода. В случае необходимости лечения препаратом следует прекратить кормление грудью.

**Дети.** Препарат применяют детям старше 10 лет. Опыт применения детям в возрасте до 10 лет отсутствует.

**Особенности применения.** С осторожностью назначают пациентам с заболеваниями печени в анамнезе или таким, которые употребляют алкоголь. К началу и во время лечения необходимо контролировать уровень активности трансаминаз сыворотки крови. Функциональные показатели печени следует контролировать также у пациентов, у которых развиваются нарушения функции печени. Пациенты, у которых возникает повышение активности трансаминаз, должны находиться под врачебным наблюдением до нормализации показателей. При повышении активности трансаминаз втрое, сравнительно с нормальными показателями, рекомендуется снизить дозу или отменить лечение Ливостором.

Во время лечения Ливостором у пациентов может наблюдаться миалгия. Пациентов следует предупредить о возможном возникновении боли в мышцах и мышечной слабости, которая иногда сопровождается лихорадкой. В случаях повышения активности КФК в 10 и более раз по сравнению с нормальными показателями или уточненного или вероятного диагноза миопатии и рабдомиолиза лечение препаратом следует прекратить. Риск возникновения

миопатии во время лечения Ливостором возрастает при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты или азоловых противогрибковых средств. Большинство этих средств угнетают активность цитохрома P<sub>450</sub> 3A4 и/или распределение препарата в организме. Ливостор биотрансформируется с участием P<sub>450</sub> 3A4. При назначении Ливостора в комбинации с производными фиброевой кислоты, эритромицином, иммуносупрессорами, азоловыми противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в гипопопротеинемических дозах следует предварительно взвесить возможный терапевтический эффект и негативные последствия, а также наблюдать за пациентами для выявления таких побочных реакций, как миалгия и слабость мышц, особенно в первые месяцы лечения и после повышения дозы одного из этих препаратов. Рекомендуется периодическое определение уровня КФК, но следует помнить, что этой пробы для своевременной диагностики тяжелой миопатии недостаточно.

Терапию препаратом следует прекратить в случае наличия факторов риска развития вторичной почечной недостаточности при рабдомиолизе (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые эндокринные, метаболические или электролитные нарушения).

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

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.*** Одновременное применение Ливостора с:

*циклоспорином, фибратами, эритромицином, противогрибковыми препаратами группы азолов и никотиновой кислотой* — повышается риск возникновения миопатии;

*суспензиями пероральных антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид*, снижает концентрацию аторвастатина в плазме крови приблизительно на 35%. Эффект аторвастатина при этом не уменьшается;

*колестилолом* — концентрация аторвастатина снижалась приблизительно на 25%. Однако гипополипидемический эффект такой комбинации превосходил эффекты каждого из препаратов;

*эритромицином (500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки)*, которые ингибируют активность цитохрома P<sub>450</sub> 3A4, приводило к повышению аторвастатина в плазме крови;

*терфенадином*, который метаболизируется цитохромом P<sub>450</sub> 3A4, значительно не повышало концентрацию терфенадина в плазме крови. Поэтому маловероятно, что аторвастатин способен значительно изменять фармакокинетику других субстратов цитохрома P<sub>450</sub> 3A4. Одновременное применение аторвастатина и терфенадина не вызывало существенных изменений фармакокинетики последнего;

пероральными контрацептивами, содержащими норэтиндрон и этинилэстрадиол, увеличивает AUC этих препаратов приблизительно на 30 и 20%. Этот эффект следует учитывать при выборе контрацептива во время применения Ливостора;

ингибиторами протеаз (например, саквинавир и ритонавир), которые угнетают цитохром P<sub>450</sub> 3A4, сопровождается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови;

антигипертензивными средствами и препаратами для эстрогензаместительной терапии — не было обнаружено существенного взаимодействия.

Поскольку препарат не изменяет фармакокинетику антипирина, взаимодействие с другими препаратами, которые метаболизируются с участием цитохрома (например, циклоспорин, терфенадин, толбутамид, триазолам, пероральные контрацептивы), маловероятно.

При многократном приеме *дигоксина* и одновременном применении 10 мг Ливостора уровень дигоксина в плазме крови не изменялся. Однако концентрация дигоксина повышалась приблизительно на 20% при одновременном применении Ливостора в дозе 80 мг ежедневно. Необходимо контролировать состояние пациентов, получающих дигоксин в комбинации с аторвастатином.

Ежедневное применение Ливостора в дозе 10 мг и *азитромицина* в дозе 500 мг не изменяло концентрацию Ливостора в плазме крови.

Признаков существенного взаимодействия с *варфарином* и *циметидином* не обнаружено.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и *амлодипина* в дозе 10 мг изменений в фармакокинетики аторвастатина не обнаружено.

### **Фармакологические свойства.**

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

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

Кроме влияния на липиды плазмы крови, аторвастатин обнаруживает другие эффекты, которые усиливают его антиатеросклеротическое действие. Он

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

#### *Фармакокинетика.*

##### *Всасывание.*

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

##### *Биотрансформация.*

Биотрансформация аторвастатина проходит с помощью цитохрома P<sub>450</sub> 3A4 с образованием орто- и парагидроксильных производных и продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксильные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу. Ингибирующий эффект аторвастатина относительно ГМГ-КоА-редуктазы приблизительно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

##### *Выведение.*

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

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

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

*Печеночно-клеточная недостаточность.* Концентрация аторвастатина в плазме больных с алкогольным циррозом печени повышается ( $C_{max}$  — приблизительно в 16

раз, AUC — в 11 раз).

**Фармацевтические характеристики.**

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

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

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

**Категория отпуска.** По рецепту.

