

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**ТУЛІП®
(TULIP®)**

Склад:

діюча речовина: atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину 10 мг, 20 мг або 40 мг у формі кальцієвої солі;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, полісорбат 80, магнію оксид важкий, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка: для таблеток по 10 мг – гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь (макрогол 6000), титану діоксид (Е 171), тальк;

для таблеток по 20 мг та по 40 мг – гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь (макрогол 6000), титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для зниження рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аполіпопротеїну В та тригліцеридів у комбінації з дієтотерапією у пацієнтів із

- первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія);
- змішаною гіперліпідемією (типу Іа та Ів за Фредриксоном);
- гіпертригліцеридемією (IV тип за Фредриксоном);
- дисбеталіпопротеїнемією (III тип за Фредриксоном) при неефективності дієтотерапії;
- гомозиготна родинна гіперхолестеринемія у дітей (10 - 17 років).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з інгредієнтів препарату. Захворювання печінки в активній фазі, підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 рази; захворювання скелетних м'язів. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік до 10 років.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком лікування слід визначити рівень гіперхолестеринемії при дотриманні відповідної дієти, призначати фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань.

Доза препарату встановлюється індивідуально, залежно від рівня холестерину ЛПНЩ, завдань терапії та її ефективності. Рекомендована початкова доза препарату Туліп® становить 10 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. За необхідності дозу підвищують поступово з інтервалом 4 тижні та більше. Максимальна добова доза становить 80 мг.

Добову дозу препарату Туліп застосовують одноразово в будь-який час, разом з їжею або між прийомами їжі.

Первинна гіперхолестеринемія і комбінована (змішана) гіперліпідемія.

Для більшості пацієнтів звичайна доза становить 10 мг 1 раз на добу. Терапевтичний ефект

спостерігається протягом 2 тижнів, максимальний – через 4 тижні. Ефект лікування досягається при тривалому лікуванні.

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія.

Лікування починають з дози 10 мг 1 раз на добу. Дозу підбирають індивідуально і поступово підвищують кожні 4 тижні до 40 мг 1 раз на добу. Після цього дозу можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу.

Гомозиготна родинна гіперхолестеринемія.

Добова доза для пацієнтів з гомозиготною гіперхолестеринемією становить 10 - 80 мг.

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія у дітей (10 – 17 років). Рекомендовано призначати Туліп у початковій дозі по 10 мг 1 раз на добу щоденно. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу щоденно (دوزи, що перевищують 20 мг, не вивчалися у пацієнтів цієї вікової групи). Доза може бути змінена відповідно до мети терапії, корекція дози може проводитися з інтервалом 4 тижні і більше.

Пацієнти з порушеною функцією нирок.

Порушення функції нирок не впливає на концентрацію аторвастатину в плазмі або на його ліпідорегулювальні властивості, тому немає необхідності коригувати дозу.

Пацієнти з порушеною функцією печінки.

Необхідно контролювати функцію печінки до початку та протягом лікування. При підвищенні активності трансаміназ більше ніж у 3 рази порівняно з нормою необхідне зниження дози препарату або його повна відміна. Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки в анамнезі.

Пацієнти літнього віку.

При застосуванні препарату в рекомендованих дозах його ефективність і безпека у пацієнтів старше 70 років аналогічна такій у дорослих пацієнтів різних вікових груп.

Побічні реакції.

Загальний стан: біль у грудній клітці та спині, слабкість, периферичний набряк; рідко – дискомфорт, збільшення маси тіла, втомлюваність.

Травний тракт: нудота, абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм, діарея, відхилення від норми показників функціональних печінкових тестів; рідко – блювання, гепатит, холестатична жовтуха, панкреатит.

Нервова система: безсоння, головний біль, запаморочення, парестезія, гіпостезія; рідко – периферична нейропатія, інсомнія.

Опорно-рухова система і сполучна тканина: артралгія, міалгія, біль у суглобах; рідко – міопатія, міозит, рабдоміоліз, судоми м'язів.

Шкіра: свербіж, кропив'янка; дуже рідко – поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк.

Імунна система: алергічні реакції; дуже рідко – анафілаксія.

Ендокринна система: рідко – алопеція, гіпоглікемія, гіперглікемія.

Сечостатева система: рідко – імпотенція.

Орган слуху: рідко – шум у вухах.

Кров та лімфа: рідко – тромбоцитопенія.

Передозування.

Симптоми: міопатія (рабдоміоліз), порушення функції печінки, нудота, блювання, діарея.

Лікування: симптоматичне; вживають заходів щодо підтримки життєво важливих функцій. У зв'язку з тим, що препарат активно зв'язується з білками плазми, гемодіаліз не є ефективним засобом для прискорення виведення його з організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування аторвастатину в період вагітності протипоказане. Годування груддю під час лікування

Діти.

Застосовують дітям старше 10 років виключно при гомозиготній родинній гіперхолестеринемії.

Особливості застосування.

Жінки дітородного віку протягом терапії препаратом повинні застосовувати надійні засоби контрацепції.

Вплив на печінку. Як і при застосуванні інших гіполіпопротеїнемічних засобів цього ж класу, при лікуванні аторвастатином може відбуватися помірне підвищення активності трансаміназ сироватки крові (утричі більше, ніж верхній рівень норми – ВРН).

Функцію печінки потрібно визначати перед початком лікування і періодично контролювати протягом курсу лікування. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення активності трансаміназ, повинні знаходитися під спостереженням аж до нормалізації показників. У випадку більш ніж трикратного зростання активності АЛАТ або АсАТ (понад норму) дозу препарату слід зменшити або припинити лікування.

Туліп слід призначати з обережністю пацієнтам, які вживають алкоголь і/або мають захворювання печінки в анамнезі. Захворювання печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ в 3 рази є протипоказанням для призначення аторвастатину.

Вплив на скелетні м'язи. Під час лікування препаратом у пацієнтів може спостерігатися міопатія. Під міопатією слід розуміти біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні зі зростанням рівня креатинфосфокінази (КФК) у 10 разів понад ВРН. Слід враховувати ймовірність виникнення цього стану у пацієнтів із дифузною міалгією, болючістю або слабкістю м'язів і/або суттєвим підвищенням рівня креатинфосфокінази. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю в м'язах, інколи зі слабкістю чи підвищенням температури тіла. У випадках підвищення рівня КФК, встановленої чи підозрюваної міопатії лікування аторвастатином слід припинити. Ризик виникнення міопатії під час лікування препаратами цієї групи збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, еритроміцину, ніацину або азолових протигрибкових засобів. Більшість цих засобів пригнічують метаболізм цитохрому P₄₅₀3A4 та/або розподіл препарату в організмі. Туліп біотрансформується, в першу чергу, за допомогою ферменту печінки CYP3A4. Лікарі, які призначають Туліп у комбінації з похідними фіброєвої кислоти, еритроміцином, імуносупресорами, азоловими протигрибковими засобами або модифікуючими ліпопротеїни дозами ніацину, повинні зважувати співвідношення можливих позитивних результатів та негативних наслідків і спостерігати за пацієнтами з метою виявлення таких проявів, як біль у м'язах і слабкість м'язів, особливо у перші місяці лікування та після підвищення дози одного з цих препаратів. Внаслідок цього зниження початкової та підтримувальної дози аторвастатину повинно бути розглянуто при одночасному застосуванні з вищезгаданими препаратами.

Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту не достатньо для вчасного діагностування тяжкої міопатії. Туліп® може спричинити зростання рівня КФК.

При лікуванні аторвастатином, як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігаються випадки рабдоміолізу в поєднанні із вторинною нирковою недостатністю, що спричиняє міоглобінурію. Терапію препаратом слід перервати або припинити у випадку тяжкого стану пацієнта при підозрі, що ці зміни спричинені міопатією, або за наявності факторів ризику розвитку вторинної ниркової недостатності при рабдоміолізі (наприклад, тяжка гостра інфекція, артеріальна гіпотензія, серйозні хірургічні втручання, травма, тяжкі ендокринні, метаболічні або електролітні порушення і неконтрольовані судоми).

Геморагічний інсульт.

Терапія аторвастатином у дозі 80 мг у пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або транзиторну ішемічну атаку, збільшує частоту виникнення геморагічних інсультів. У пацієнтів, у яких геморагічний інсульт виник на початку терапії,

ризик повторного інсульту збільшувався. Аторвастатин у дозі 80 мг зменшує загальну кількість інсультів та зменшує кількість випадків серцево-судинних захворювань.

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

При лікуванні аторвастатином можуть виникати запаморочення та головний біль, тому слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, модифікуючих ліпопротеїни доз ніацину, еритроміцину, протигрибкових препаратів групи азолів.

Інгібітори цитохрому P₄₅₀3A4. Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P₄₅₀3A4. Одночасне застосування аторвастатину з інгібіторами цитохрому P₄₅₀3A4 може спричинити збільшення концентрації аторвастатину.-

Інгібітори переносника. Аторвастатин та його метаболіти є субстанціями OATP1B1 переносника. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищити біодоступність аторвастатину. Одночасне застосування аторвастатину 10 мг та циклоспорину 5,2 мг/кг на добу спричиняє підвищення у 7,7 раза експозиції аторвастатину.

Еритроміцин/klarитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або klarитроміцину (500 мг двічі на добу), які інгібують цитохром P₄₅₀3A4, супроводжувалося підвищенням рівня аторвастатину в плазмі.

Інгібітори протеаз. Одночасне застосування з інгібіторами протеаз, які пригнічують дію цитохрому P₄₅₀3A4, супроводжується збільшенням концентрації аторвастатину в плазмі.

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

Циметидин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами.

Ітраконазол. Одночасне застосування аторвастатину (20 - 40 мг) та ітраконазолу (200 мг) спричиняло збільшення AUC (площа під кривою «концентрація-час») першого.

Грейпфрутовий сік. Містить речовини, які є інгібіторами цитохрому P₄₅₀3A4, та може підвищувати концентрацію аторвастатину, особливо при вживанні більше 1,2 л грейпфрутового соку на добу.

Стимулятори цитохрому P₄₅₀3A4. Одночасне застосування аторвастатину і стимуляторів P₄₅₀3A4 (рифампіцин, ефавіренз) може спричинити різного рівня зниження концентрації аторвастатину в плазмі. У зв'язку з подвійним механізмом дії рифампіцину (індуктор цитохрому P₄₅₀3A4 та інгібітор ферменту-переносника OATP1B1 в печінці), рекомендоване одночасне застосування його з аторвастатином, так як відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжувалося значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі.

Антациди. Одночасне застосування з суспензією пероральних антацидів, яка містить гідроксиди алюмінію і магнію, зменшує концентрацію аторвастатину в плазмі приблизно на 35 %, однак це не впливало на зниження рівня холестерину ЛПНЩ.

Антипірін. Оскільки Туліп не змінює фармакокінетику антипірину, взаємодія між іншими препаратами, що метаболізуються за допомогою цього ж цитохрому (такими як терфенадин, толбутамід, тріазолам, пероральні контрацептиви), є малоімовірною.

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

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

Азитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щоденно) і азитроміцину (500 мг

щоденно) не змінювало концентрацію аторвастатину в плазмі.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування з пероральними контрацептивами, які містять норетиндрон і етинілестрадіол, збільшують АUC цих двох препаратів приблизно на 30 і 20 %. Цей ефект слід враховувати при виборі контрацептиву для жінок, які застосовують Туліп . *Варфарин.* Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між препаратами.

Амлодипін. У досліджах взаємодії лікарських засобів одночасне застосування 80 мг аторвастатину з 10 мг амлодипіну у здорових осіб супроводжувалося збільшенням експозиції аторвастатину, хоча не мало клінічно значущого ефекту.

Інша супутня терапія. Під час клінічних досліджень аторвастатин застосовувався одночасно з антигіпертензивними засобами та естрогензамінними препаратами без суттєвих ефектів взаємодії. Взаємодія з іншими препаратами не вивчалася.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Аторвастатин – гіполіпідемічний засіб, селективний конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Ефективніший, ніж інші групи статинів. У пацієнтів з гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією ефективно знижує рівні загального холестерину (на 30 - 46 %), холестерину ЛПНЩ (на 41 - 61 %), тригліцеридів (на 14 - 33 %), аполіпопротеїну В (на 34 - 50 %) у сироватці крові, сприяє підвищенню рівнів холестерину ЛПВЩ (ліпопротеїди високої щільності) і аполіпопротеїну А-1. Внаслідок цього знижується ризик серцево-судинних захворювань та летальних випадків, пов'язаних із цими захворюваннями. Можливе також застосування препарату для пацієнтів з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, при якій інші гіполіпідемічні препарати малоефективні.

Первинний терапевтичний ефект звичайно відмічається протягом 2 тижнів від початку лікування, максимальний – через 4 тижні, який зберігається при постійній підтримуючій терапії. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ значною мірою залежить від дози препарату, ніж від його системної концентрації.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо аторвастатин швидко абсорбується у травному тракті; ступінь абсорбції зростає пропорційно прийнятій дозі. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 1 - 2 години. Абсолютна біодоступність низька (приблизно 12 %), системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Застосування препарату разом з їжею знижує швидкість та ступінь абсорбції аторвастатину приблизно на 25 % та 9 % відповідно, однак це суттєво не впливає на вираженість його гіполіпідемічної дії. Ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ не залежить від часу застосування протягом доби, хоча прийом аторвастатину у ранкові години забезпечує в плазмі крові більш високу його концентрацію. Не менше 98 % аторвастатину зв'язується з білками плазми крові. Згідно з експериментальними даними, аторвастатин виділяється в грудне молоко.

Аторвастатин метаболізується цитохромом P₄₅₀3A4 до активних орто- та парагідроксильованих метаболітів, з якими пов'язано приблизно 70 % його фармакологічної активності. Аторвастатин та його метаболіти виводяться в основному з жовчю; менше 2 % – виводиться з сечею. Період напіввиведення аторвастатину – приблизно 14 годин, однак період напівжиття інгібуючого ефекту щодо ГМГ-КоА-редуктази становить 20 - 30 годин, завдяки дії активних метаболітів.

Гіполіпідемічні ефекти аторвастатину суттєво не відрізняються у пацієнтів різних вікових груп, незважаючи на те що при прийомі в рівних дозах його максимальні концентрації та площа під кривою “концентрація-час” (AUC) у здорових добровольців старшої вікової групи (понад 65 років) вище, ніж у молодих пацієнтів. У жінок максимальна концентрація аторвастатину в плазмі крові приблизно на 20 % вища, а значення AUC – на 10 % нижче, ніж у чоловіків, однак різниці у дії на ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ при лікуванні аторвастатином пацієнтів обох статей не виявлено.

При захворюваннях нирок ступінь зниження рівня холестерину ЛПНЩ в плазмі під дією аторвастатину не змінюється, що не потребує корекції дози для таких хворих. Гемодіаліз, швидше за все, не має суттєвого стимулюючого впливу на кліренс аторвастатину, оскільки препарат значною мірою зв'язується з білками плазми. Концентрація аторвастатину в плазмі крові може різко (у 4 - 16 разів) підвищуватися у пацієнтів з цирозом та деякими іншими тяжкими захворюваннями печінки.

Фармацевтичні характеристики:**основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки по 10 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом "HLA 10" з одного боку;

таблетки по 20 мг: світло-жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом "HLA 20" з одного боку;

таблетки по 40 мг: світло-жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з написом "HLA 40" з одного боку.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 (3 – 10) блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія, підприємство компанії Сандоз.

Місцезнаходження.

1526 Любляна, Веровшкова, 57, Словенія.