

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛІПІТИН А-10
ЛІПІТИН А-20
(LIPITIN A-10)
(LIPITIN A-20)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію в перерахуванні на аторвастатин 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза; мікрокристалічна; магнію стеарат;

натрію кроскармелоза; крохмаль кукурудзяний; гідроксипропілцелюлоза;

гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленглікол; титану діоксид E171.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази.

Код АТС С10А А05.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Як доповнення до дієти з метою зниження підвищеного рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, аполіпропротеїну В і тригліцеридів у хворих з первинною гіперхолестеринемією, комбінованою (змішаною) гіперліпідемією і гетерозиготною і гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією у тих випадках, коли дієта й інші немедикаментозні методи не забезпечують очікуваного ефекту.

З метою зниження ризику серцево-судинних захворювань у хворих на діабет, які мають і додатковий фактор ризику.

Дітям 10 - 17 років з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією.

Протипоказання.

Аторвастатин протипоказаний у разі гіперчутливості до будь-якого компонента препарату; активних захворювань печінки чи невстановленого генезу персистуючого підвищення активності трансаміназ, що втричі перевищує норму; вагітним, жінкам, які годують груддю, або у випадку ймовірного зачаття дитини внаслідок недостатніх заходів запобігання вагітності. Аторвастатин може бути призначений жінкам дітородного віку лише тоді, коли вони категорично відкидають це протипоказання і добре поінформовані про можливий ризик для плоду.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії Ліпітином А слід визначити рівень гіперхолестеринемії на фоні відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення ваги у пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань. Під час лікування Ліпітином А пацієнтам слід дотримуватися стандартної дієти з низьким вмістом холестерину. Препарат призначають у дозі 10 - 80 мг один раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від приймання їжі. Стартова і підтримуюча доза може бути індивідуалізована відповідно до вихідного рівня Х-ЛНЩ, завдань терапії і її ефективності. Через 2 – 4 тижні від початку лікування та/або корекції дози Ліпітину А слід визначити ліпідограму і відповідно до неї скоректувати дозу.

Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) гіперліпідемія. В більшості випадків достатньо призначити 10 мг один раз на добу. Результат лікування стає помітним через 2 тижні,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

максимальний ефект спостерігається через 4 тижні. Позитивні зміни підтримуються шляхом тривалого застосування.

Гомозиготна родинна гіперхолестеринемія. В більшості випадків у пацієнтів з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією результат досягається застосуванням 80 мг Ліпітину А 1 раз на добу, що забезпечує зниження рівня Х-ЛНЩ понад 15 % (18 – 45 %).

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія в педіатричній практиці (10 – 17-річні пацієнти). Рекомендовано призначати Ліпітин А у стартовій дозі по 10 мг один раз на добу щоденно. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг один раз на добу щоденно (доза, що перевищують 20 мг, не вивчали у пацієнтів цієї вікової групи). Доза може бути індивідуалізована відповідно до завдань терапії, корекція дози може проводитися з інтервалом 4 тижні і більше.

Застосування для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину чи зменшення рівня Х-ЛНЩ у плазмі. Отже, немає потреби в корекції дози.

Застосування для лікування літніх пацієнтів. Різниця в безпеці, ефективності чи досягненні мети в лікуванні гіперхолестеринемії у літніх пацієнтів та пацієнтів інших вікових груп немає.

Побічні реакції.

Аторвастатин взагалі добре переноситься. Найчастіш побічними реакціями є запори, метеоризм, диспепсія, біль у животі.

Найчастіше ($\geq 2\%$) побічні реакції аторвастатину (надається прописом) і $< 2\%$ були такими:

- *загальні розлади:* біль у грудній клітині, набряк обличчя, лихоманка, астения, ригідність м'язів шиї, слабкість, реакції фоточутливості, генералізовані набряки.

- *неврологічні розлади:* безсоння, запаморочення, парестезія, сонливість, амнезія, порушення сну, зниження лібідо, емоціональна лабільність, порушення координації, периферична нейропатія, парестезія, кривошия, параліч лицьового нерва, гіперкінезія, депресія, гіпестезія, гіпертонія;

- *шлунково-кишкові розлади:* гастроентерит, порушення функції печінки, коліти, блювання, гастрит, сухість у роті, геморагії прямої кишки, езофагіт, глосит, виразки ротової порожнини, анорексія, підвищений апетит, стоматит, хейліт, виразки дванадцятипалої кишки, дисфагія, ентерит, мелена, кровоточивість ясен, виразки шлунка, тенезми, виразковий стоматит, гепатит, панкреатит, гепатит, холестатична жовтяниця, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм;

- *зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини:* алопеція, свербіж, контактний дерматит, сухість шкіри, потіння, акне, кропив'янка, екзема, себорей, виразки шкіри, висипання.

- *порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* артрит, міопатія, міалгія, міозит, судоми м'язів; бурсити, тендосиновіти, міастенія, контрактура сухожилів.

- *розлади з боку сечовидільної та репродуктивної систем:* інфекція сечовидільної системи, гематурія, альбумінурія, часте сечовипускання, цистит, дизурія, камені в нирках, ніктурія, епідидиміт, мастопатія, геморагії піхви, маткова кровотеча, збільшення грудних залоз, метрорагія, нефрит, нетримання сечі, затримка сечі, гостра затримка сечі, імпотенція, порушення еякуляції;

- *органи чуття:* амбліопія, шум у вухах, сухість очей, порушення рефракції, катаракта, крововиливи в око, глухота, глаукома, паросмія, втрата смаку, спотворення смаку;

- *розлади з боку дихальної системи:* бронхіт, риніт, пневмонія, диспное, астма, носова кровотеча;

- *порушення з боку серцево-судинної системи:* серцебиття, вазодилатація, синкопальні стани, мігрень, постуральна гіпотензія, флебіт, аритмія, напад стенокардії, гіпотензія;

- *порушення обміну речовин, метаболізму:* периферичні набряки, гіперглікемія, зростання рівня креатинфосфокінази, подагра, збільшення маси тіла, гіпоглікемія;

- *порушення з боку системи крові та лімфатичної системи:* екхімози, анемія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія, петехії.

Педіатричні пацієнти (10 – 17 років). У пацієнтів, які застосовували аторвастатин, відмічали побічні прояви, подібні до проявів у пацієнтів групи плацебо. Найзагальнішим побічним проявом, який

спостерігався в обох групах, не беручи до уваги причинний зв'язок, були інфекції.

У постмаркетинговому періоді виникали такі побічні ефекти: тромбоцитопенія; алергічні реакції (включаючи анафілаксію); ангіоневротичний набряк, збільшення маси тіла; гіпестезія, амнезія, запаморочення, дзвін у вухах; синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозні висипання, кропив'янка; рабдоміоліз, розрив сухожиль, артралгія, біль у спині; біль у грудній клітині, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність.

Передозування.

При передозуванні можливий розвиток рабдоміолізу, порушення функції печінки. Специфічного антидоту не існує. У випадку передозування проводять симптоматичне і підтримуюче лікування. Враховуючи активне зв'язування препарату з білками плазми крові, гемодіаліз малоефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ліпітин А протипоказаний у період вагітності. Жінки дітородного віку повинні застосовувати відповідні контрацептивні заходи. Ліпітин А може бути призначений жінкам дітородного віку лише тоді, коли вони категорично відкидають це протипоказання і добре поінформовані про можливий ризик для плода. Якщо під час лікування препаратом пацієнтка вирішить завагітніти, вона повинна припинити прийом препарату не пізніше, ніж за місяць до запланованої вагітності.

Ліпітин А протипоказаний у період годування груддю. Невідомо, чи виділяється Ліпітин А з грудним молоком. Оскільки існує потенційний ризик для немовлят, що отримують грудне молоко, під час лікування Ліпітином А слід припинити годування груддю.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією віком до 10 років.

Особливості застосування.

Вплив на печінку. Як і при застосуванні інших гіполіпопротейнічних засобів цього ж класу, при лікуванні аторвастатином може відбуватися помірне підвищення активності трансаміназ сироватки крові (втричі більше, ніж верхній рівень норми – ВРН). Функція печінки контролювалася на пре- і постмаркетингових стадіях дослідження застосування аторвастатину в дозах 10, 20, 40 і 80 мг. Персистуюче збільшення активності трансаміназ (втричі більше, ніж ВРН у 2 чи більше випадках) спостерігалось в 0,7 % пацієнтів, які отримували аторвастатин протягом цих досліджень. Межі цих відхилень становили 0,2, 0,2, 0,6 і 2,3 % при застосуванні 10, 20, 40 і 80 мг препарату відповідно. Збільшення активності трансаміназ не супроводжувалося жовтяницею чи іншими клінічними проявами. Якщо дозу аторвастатину зменшували, робили перерву або припиняли лікування, рівень трансаміназ нормалізувався. Більшість пацієнтів продовжували лікування меншими дозами аторвастатину без негативних наслідків.

Функція печінки повинна визначатися перед початком лікування і періодично контролюватися протягом курсу лікування. Пацієнтам, у яких виникають прояви порушення функції печінки, слід визначити показники її функції. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення активності трансаміназ, повинні перебувати під спостереженням аж до нормалізації показників. У випадку більш як трикратного зростання активності АлАТ або АсАТ понад норму дозу аторвастатину слід зменшити або припинити лікування. Аторвастатин здатний спричинити підвищення активності трансаміназ.

Ліпітин А слід призначати з обережністю пацієнтам, які вживають алкоголь і/або мають захворювання печінки в анамнезі. Хвороби печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ із незрозумілих причин є протипоказанням для призначення Ліпітину А.

Вплив на скелетні м'язи. Під час лікування Ліпітином А 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. Імовірність виникнення цього стану слід припустити у пацієнтів з дифузною міалгією, болючістю або слабкістю м'язів і/або суттєвим збільшенням рівня креатинфосфокінази. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю в

м'язях і слабкість м'язів, інколи з неміччю чи підвищенням температури. У випадках підвищення рівня КФК чи уточненого або ймовірного діагнозу міопатії лікування Ліпітином А слід припинити. Ризик виникнення міопатії під час лікування препаратами цієї групи збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фібринової кислоти, еритроміцину, ніацину або азолових протигрибкових засобів. Більшість цих засобів пригнічують метаболізм цитохрому P450 3A4 та/або розподіл препарату в організмі. Ліпітин А біотрансформується в першу чергу за допомогою ферменту печінки CYP 3A4. Лікарі, які призначають Ліпітин А у комбінації з похідними фібринової кислоти, еритроміцином, імуносупресорами або азоловими протигрибковими засобами або гіполіпопротеїнічними дозами ніацину, повинні зважувати можливі позитивні результати та шкідливі наслідки і спостерігати за пацієнтами з метою виявлення таких проявів, як біль у м'язях і слабкість м'язів, особливо у перші місяці лікування та після підвищення дози одного з цих препаратів. Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту недостатньо для вчасного діагностування тяжкої міопатії. Ліпітин А може спричинити зростання рівня КФК.

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

Діти (10-17 років)

Ліпітин А призначається як допоміжний засіб до дієти для зниження рівня загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності та аполіпопротеїну Б у хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період, віком від 10 до 17 років із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, якщо навіть за умови дотримання адекватної дієти

а) рівень Х-ЛНЩ залишається ≥ 190 мг/дл (1,90 г/л) або

б) рівень Х-ЛНЩ залишається ≥ 160 мг/дл (1,6 г/л) та

у сімейному анамнезі має місце виникнення серцево-судинних захворювань у молодому віці;

у хворих дітей має місце два чи більше інших факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність в сімейному анамнезі інформації про захворювання на серцево-судинні хвороби в молодому віці).

Нетривале припинення прийому Ліпітину не несе безпосередньої загрози. Якщо лікування припинили на більш тривалий проміжок часу, може прогресувати судинне захворювання через накопичення жирів у стінках судин (атеросклероз) і може виникнути ризик рецидиву серцево-судинного захворювання.

Препарат містить лактозу, що треба враховувати хворим із спадковою непереносимістю лактози.

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

Немає повідомлень про вплив препарату на здатність керувати автомобілем і використовувати технічні пристрої.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Ризик виникнення міопатії під час лікування аторвастатином і подібними до нього препаратами збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, фіброєвої кислоти та її похідних, еритроміцину, протигрибкових препаратів групи азолів і ніацину.

Антациди. Одночасне застосування аторвастатину і суспензії пероральних антацидів, яка містить гідроксиди алюмінію і магнію, зменшує концентрацію аторвастатину в плазмі приблизно на 35%, однак це не впливало на зменшення рівня Х-ЛНЩ.

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

Холестипол. Концентрація аторвастатину в плазмі зменшується на 25% при одночасному застосуванні холестиполу. Однак гіполіпопротеїновий ефект був більш виражений при одночасному застосуванні аторвастатину і холестиполу, 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 отримують дигоксин.

Еритроміцин/кларитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або кларитроміцину (500 мг двічі на добу), які інгібують цитохром P450 3A4, супроводжувалося підвищенням рівня аторвастатину в плазмі (див. «Особливості застосування. Вплив на скелетні м'язи.»).

Азитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щоденно) і азитроміцину (500 мг щоденно) не змінювало концентрацію аторвастатину в плазмі.

Терфенадин. Одночасне застосування аторвастатину і терфенадину не спричиняло суттєвих змін фармакокінетики терфенадину.

Інтраконазол. Одночасне застосування аторвастатину (20-40 мг) та інтраконазолу (200 мг) призводить до збільшення рівня аторвастатину в крові.

Дилтіазему гідрохлорид. Одночасне застосування аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) призводить до збільшення рівня аторвастатину в плазмі крові.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування з пероральними контрацептивами, які містять норетиндрон і етанілестрадіол, збільшують АУС цих двох препаратів приблизно на 30 і 20%. Цей ефект слід враховувати при виборі контрацептиву для жінок, які приймають аторвастатин.

Варфарин і циметидин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами і аторвастатином *Амлодипін.* При одночасному застосуванні 80 мг аторвастатину і 10 мг амлодипіну не виявлено змін фармакокінетики аторвастатину.

Інгібітори протеаз. Одночасне застосування аторвастатину та інгібіторів протеаз, які пригнічують дію цитохрому P450 3A4 (такіх як ритонавір або саквінавір), супроводжується збільшенням концентрації аторвастатину в плазмі.

Індуктори цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з індукторами цитохрому P450 3A4 (ефіваренц, рифампіцин) може призвести до перемінних знижень концентрації у плазмі аторвастатину. Внаслідок подвійного механізму взаємодії рифампіцину рекомендується одночасне застосування аторвастатину та рифампіцину, пізніше застосування аторвастатину після застосування рифампіцину пов'язане з визначеним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Інша супутня терапія. Під час клінічних досліджень аторвастатин застосовувався одночасно з антигіпертензивними засобами і естрогензамінними препаратами без суттєвих ефектів взаємодії. При взаємодії з циметидином рівень аторвастатину не змінювався. Взаємодія зі специфічними агентами не вивчалася.

Грейпфрутовий сік призводить до пригнічення цитохрому P450 3A4 і може призводити до збільшення концентрації аторвастатину, особливо при надлишковому вживанні грейпфрутового соку (>1,2 л на добу).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Селективний конкурентний інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази ферменту, перетворюючого 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонову кислоту, яка є попередником стеролів, включаючи холестерин. Ліпітин знижує рівень холестерину і ліпопротеїдів у плазмі крові за рахунок пригнічення 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази і синтезу холестерину у печінці, а також збільшення числа рецепторів ліпопротеїдів низької щільності на поверхні гепатоцитів, що призводить до посилення захоплення і катаболізму

ліпопротеїдів низької щільності. Ліпітин знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, аполіпротеїну В і тригліцеридів, спричиняє підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та аполіпопротеїну А. Ці результати реєструються у пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і змішаною гіперліпідемією, включаючи хворих з інсулінозалежним цукровим діабетом.

Фармакокінетика.

Аторвастатин швидко всмоктується після внутрішнього прийому; максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години. Ступінь всмоктування підвищується пропорційно дозі аторвастатину. Біодоступність препарату становить 95-99 %. Абсолютна біодоступність аторвастатину дорівнює приблизно 12 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктази – майже 30 %. Низька системна біодоступність обумовлена пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або біотрансформацією при первинному проходженні через печінку. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 565 л. Аторвастатин зв'язується з білками плазми крові більше, як на 98 %, біотрансформується під дією цитохрому Р450 3 А4 з утворенням орто- і парагідроксилірованих похідних і різноманітних продуктів β-окиснення. Ефект аторвастатину відносно 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А редуктази приблизно на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів. Препарат виводиться з жовчю після печінкової і/або позапечінкової біотрансформації. Препарат не піддається вираженій кишково-печінковій рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину становить майже 14 годин. Інгібуюча активність відносно 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А- редуктази триває десь 20-30 годин завдяки наявності активних метаболітів. Дані з фармакокінетики препарату у дітей відсутні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 30 С.

Категорія відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістерах, по 3 блістери у коробці.

Виробник. Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

Місцезнаходження. 7/1, Корпорейт Парк, Сіон-Тромбай Род, Чембур, Мумбай 400071, Індія.

Заявник. «Ананта Медікеар Лтд.»

Сьют 1,2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Сполучене королівство.