

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛПРИМАР
(LIPRIMAR)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: atorvastatin; [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфеніл)-β,δ-дигідрокси-5(1-метил)3-феніл-4-[(феніламіно)карбоніл]-1Н-пірол-1гептинової кислоти кальцієва сіль (2:1) тригідрат;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, еліпсоподібної форми, вкриті оболонкою, з тисненням “10”, “20”, “40” або “80” з одного боку та “PD155”, “PD 156”, “PD 157”, “PD 158” – з іншого, для таблеток 10 мг, 20 мг, 40 мг і 80 мг – відповідно;

склад: 1 таблетка містить кальцію аторвастатину (тригідрату) у дозі, еквівалентній 10 мг, 20 мг, 40 мг і 80 мг аторвастатину;

Допоміжні речовини (таблетки, вкриті оболонкою по 10, 20 і 40 мг): кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію карбоксиметилцелюлоза, полісорбат–80, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, Опадри YS-1-7040 білий, емульсія симетикону, віск канделільський.

Допоміжні речовини (таблетки, вкриті оболонкою по 80 мг): кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію карбоксиметилцелюлоза, полісорбат–80, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, Опадри YS-1-7040 білий, емульсія симетикону.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (ГМГ-КоА) – ензиму, який регулює швидкість перетворення ГМГ-КоА в мевалонат - прекурсор стеролів (в т. ч. – холестерину). У пацієнтів із гомозиготною і гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією (РГ), неспадковою формою гіперхолестеринемії та змішаними дисліпідеміями аторвастатин зменшує концентрацію загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛНЩ) та аполіпопротеїну Б (апо Б). Аторвастатин також зменшує концентрацію холестерин-ліпопротеїнів дуже низької щільності (Х-ЛДНЩ) і тригліцеридів (ТГ) та дещо збільшує кількість холестерин-ліпопротеїну високої щільності (Х-ЛВЩ).

Аторвастатин знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі за рахунок пригнічення ГМГ-КоА редуктази та синтезу холестерину в печінці і збільшення кількості печінкових рецепторів ЛНЩ на поверхні клітин, що спричиняє посилення захоплення і катаболізму ЛНЩ.

Аторвастатин зменшує синтез ЛНЩ і кількість частинок ЛНЩ. Він спричиняє виражене і стійке підвищення активності ЛНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості ЛНЩ-часток, що циркулюють. Аторвастатин знижує рівень ЛНЩ у хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, в яких терапія звичайними гіполіпідемічними засобами часто є малоєфективною.

У людини фармакологічну активність виявляє як аторвастатин, так і деякі його метаболіти. Первинним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛНЩ. Зменшення рівня Х-ЛНЩ добре корелює з дозою препарату та концентрацією його в організмі. Індивідуальне дозування препарату ґрунтується на терапевтичній відповіді.

Під час вивчення дозового ефекту аторвастатин (10 – 80 мг) зменшував рівень загального холестерину (30 – 46 %), Х-ЛНЩ (41 – 61 %), апо Б (34 – 50 %) і ТГ (14 – 33 %). Такий результат є стійким у

пацієнтів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, неспадковою формою гіперхолестеринемії і змішаною формою гіперліпідемії, включаючи хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет.

У пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією аторвастатин зменшує рівень загального холестерину (ЗХ), Х-ЛНЩ, Х-ЛДНЩ, апо Б, ТГ, холестерин-ліпопротеїн невисокої щільності та підвищує Х-ЛВЩ. У пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією аторвастатин зменшує рівень холестерин-ліпопротеїну середньої щільності (Х-ЛСЩ).

У пацієнтів із гіперліпопротеїнемією Фредриксонівського типу Іа та Іб середній відсоток підвищення Х-ЛВЩ при застосуванні 10–80 мг препарату становив 5,1–8,7 % незалежно від дози. Крім того, відмічалось значуще дозозалежне зменшення співвідношень ЗХ/Х-ЛВЩ і Х-ЛНЩ/Х-ЛВЩ.

Вплив аторвастатину у дозі 80 мг на добу протягом 16 тижнів на виникнення ішемії та загальну смертність у хворих на нестабільну стенокардію чи інфаркт міокарда без зубця Q виявився значущим зниженням ризику ішемії міокарда та летальності, зменшенням ризику випадків регоспіталізації з приводу стенокардії та підтвердженої ішемії міокарда. Аторвастатин зменшував ризик розвитку ішемії та смерті обернено пропорційно концентрації Х-ЛНЩ. Аторвастатин зменшував ризик ішемії та смерті у хворих на інфаркт міокарда без зубця Q та нестабільну стенокардію однаково у чоловіків і жінок віком як до 65, так і старше.

Профілактика кардіоваскулярних ускладнень.

Аторвастатин значно зменшував частоту фатальних серцево-судинних захворювань і нефатального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних захворювань, частоту фатального і нефатального інсульту, зменшував необхідність виконання ревазуляризації міокарда. При застосуванні аторвастатину загальна смертність і летальність від серцево-судинних захворювань зменшувались незначно, але відмічались сприятливі тенденції. Лікувальний ефект не залежав від статі, віку або початкового рівня Х-ЛНЩ.

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія в педіатричній практиці.

У хлопчиків та у постменархіальний період дівчаток (10–17 років) із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією чи тяжкою гіперхолестеринемією аторвастатин у дозі 10–20 мг один раз на день суттєво знижував рівень загального холестерину, Х-ЛНЩ, тригліцеридів та апо Б в плазмі. При цьому не було виявлено суттєвого впливу на зріст та статеве дозрівання у хлопчиків або на тривалість менструального циклу у дівчаток. Безпека та ефективність застосування дози вище 20 мг для лікування дітей не вивчалися. Вплив довготривалої ефективності терапії аторвастатином у дитинстві на зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлений.

Повторні інсульти.

У пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або ТІА (транзиторну ішемічну атаку) аторвастатин у дозі 80 мг зменшував ризик фатальних та нефатальних інсультів на 15 %, значно зменшував частоту виникнення серцево-судинних захворювань, ризик «великих коронарних подій», процедур ревазуляризації.

Аторвастатин у тому ж дозуванні зменшував кількість випадків ішемічних інсультів та збільшував кількість випадків геморагічних інсультів. Аторвастатин не впливав на летальність від геморагічних інсультів. Було продемонстровано зменшення ризику серцево-судинних подій при терапії аторвастатином 80 мг у всіх групах пацієнтів, за виключенням хворих, які вже мали геморагічний інсульт або повторний геморагічний інсульт на початку терапії. Аторвастатин в дозі 80 мг зменшує кількість інсультів та зменшує кількість «коронарних подій».

Вторинна профілактика серцево-судинних ускладнень

Були проведені дослідження із застосуванням аторвастатину у дозі 10 мг та 80 мг для зменшення серцево-судинних ускладнень у 10001 пацієнта, що мали клініку серцево-судинних захворювань та досягнули рівня ЛНЩ < 130 мг/дл після закінчення 8-тижневого періоду застосування аторвастатину у дозі 10 мг. Пацієнти були рандомізовані на групи - ті, що застосовували аторвастатин у дозі 10 мг на добу та ті, що застосовували 80 мг на добу в середньому протягом 4,9 років.

При лікуванні аторвастатином у дозі 80 мг на добу значимо знижувалася частота «великих коронарних

подій» (434 випадки у групі, що застосовували аторвастатин 80 мг на добу у порівнянні з 548 випадками у групі, що застосовували аторвастатин 10 мг на добу), з відносним зниженням ризику 22 %.

Не відзначено значимої відмінності у досліджуваних групах щодо загальної смертності. Частка пацієнтів, у яких смерть виникла внаслідок серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця та фатальний інфаркт міокарда була значно нижчою у групі пацієнтів, що застосовували аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з тими, що приймали його у дозі 10 мг. Відсоток пацієнтів у групі, які застосовували аторвастатин 80 мг і причина смерті яких не пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, кількісно перевищував відповідний відсоток у групі пацієнтів, що застосовували його у дозі 10 мг.

Фармакокінетика. Метаболізм. Всмоктування. Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; концентрація його в плазмі досягає максимуму протягом 1–2 год. Всмоктуваність і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95–99 % у порівнянні з розчином. Абсолютна біодоступність аторвастатину дорівнює приблизно 12 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА редуктази - близько 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Незважаючи на те, що частка і ступінь всмоктування препарату зменшуються при прийомі разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % відповідно, оцінюючи за C_{max} і AUC, зменшення рівня X-ЛНЩ не залежало від того, приймався аторвастатин разом з їжею чи ні. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі була нижчою (приблизно 30 % для C_{max} і AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зменшення рівня X-ЛНЩ не залежить від часу прийому препарату.

Розподіл. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Більше 98 % препарату зв'язується з білками плазми. Коефіцієнт співвідношення еритроцит/плазма становить приблизно 0,25, що свідчить про слабе проникнення препарату в еритроцити.

Метаболізм. Аторвастатин метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різноманітних бета-окислених продуктів. *In vitro* пригнічення ГМГ-КоА-редуктази за рахунок орто- і парагідроксильованих метаболітів майже дорівнює дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА редуктази приблизно на 70 % реалізується за рахунок активності циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* показали важливе значення печінкового цитохрому P450 3A4 для метаболізму аторвастатину, що може виявлятися у збільшенні концентрації аторвастатину в плазмі людини внаслідок сумісного застосування з еритроміцином, який є інгібітором зазначеного ензиму. При дослідженнях *in vitro* також встановлено, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину і терфенадину – сполуки, що в основному метаболізується цитохромом P450 3A4, не дало значущого ефекту збільшення концентрації терфенадину в плазмі. Отже, малоймовірно, що аторвастатин буде значно змінювати фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. У тварин ортогідроксильні метаболіти піддаються подальшій глюкуронізації.

Виділення. Аторвастатин та його метаболіти виділяються, головним чином, із жовчю внаслідок печінкового та/або екстрапечінкового метаболізму. Однак препарат не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину у людини становить близько 14 год, але період напіввиведення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази завдяки циркулюючим активним метаболітам становить від 20 до 30 год. Менше 2 % від дози аторвастатину після перорального прийому виділяється із сечею.

Особливості. Люди літнього віку. Рівень концентрації аторвастатину в плазмі у здорових літніх людей (старше 65 років) є вищим (приблизно 40 % для C_{max} і 30 % – для AUC), ніж у молодих людей. Не виявлено різниці ефективності лікування аторвастатином літніх пацієнтів і пацієнтів інших вікових груп.

Діти. У дітей вивчення фармакокінетики не проводилося.

Стать. Рівень концентрації аторвастатину в плазмі у жінок відрізняється від рівня концентрації у плазмі у чоловіків (приблизно 20 % вище для C_{max} і 10 % менше для AUC). Однак не виявлено клінічно достовірної відмінності ефекту впливу на ліпіди у чоловіків і жінок.

Ниркова недостатність. Хвороби нирок не впливають на рівень концентрації препарату в плазмі чи на дію аторвастатину щодо ліпідів. Тому немає необхідності змінювати дозу препарату для хворих із нирковою недостатністю.

Гемодіаліз. Дослідження, що проводилися, не охоплювали пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок; імовірно, гемодіаліз суттєво не змінює кліренс аторвастатину, оскільки препарат майже повністю зв'язується з білками плазми.

Печінкова недостатність. Рівень концентрації аторвастатину в плазмі помітно підвищується (C_{max} приблизно в 16 разів, а AUC - в 11 разів) у хворих на алкогольний цироз печінки (Чайлд-П'юдж Б).

Канцерогенез, мутагенез, шкідливий вплив на фертильність. У ході досліджень на тваринах аторвастатин не виявив канцерогенного ефекту.

Показання для застосування. Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїну Б, тригліцеридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності у хворих із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип Па та Пб), підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (Фредриксонівський тип ІV) та хворих із дисбеталіпопротеїнемією (Фредриксонівський тип ІІІ) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту.

Для зниження рівня загального холестерину та Х-ЛПЩ у хворих з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, коли дієта й інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту.

Пацієнтам без клінічних проявів серцево-судинних захворювань, із наявністю або відсутністю дисліпідемії, але які мають кілька факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність у родинному анамнезі інформації про захворювання на серцево-судинні хвороби в молодому віці з метою

зменшення ризику фатальних проявів ішемічної хвороби серця і нефатального інфаркту міокарда;

зменшення ризику виникнення інсульту;

зменшення ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедур реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для

зменшення ризику нефатального інфаркту міокарда;

зменшення ризику фатального та нефатального інсульту;

зменшення ризику процедур реваскуляризації;

зменшення ризику госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності

зменшення ризику стенокардії.

Діти (10-17 років)

Ліпримар 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 у сімейному анамнезі інформації про захворювання НП серцево-судинні хвороби в молодому віці).

Спосіб застосування та дози. Перед початком терапії Ліпримаром 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 Ліпримаром пацієнтам слід дотримуватися стандартної антихолестеринової дієти. 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 Ліпримару слід визначити ліпідограму і відповідно до неї скоригувати 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, максимальний ефект спостерігається через 4 тижні. Позитивні зміни підтримуються шляхом тривалого застосування.

Гомозиготна родинна гіперхолестеринемія. В більшості випадків у пацієнтів із гомозиготною родинною гіперхолестеринемією результат досягається внаслідок застосування 80 мг Ліпримару 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 Ліпримар у початковій дозі по 10 мг один раз на добу щоденно. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг один раз на добу щоденно (дози, що перевищують 20 мг, не вивчалися 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 із нирковою недостатністю. Захворювання нирок не впливають на концентрацію Ліпримару чи зменшення рівня Х-ЛНЩ у плазмі. Отже, немає потреби в корекції дози.

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

Застосування у комбінації з іншими медичними препаратами.

Якщо є необхідність одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину, доза аторвастатина не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ «**Особливості застосування**»

- дія на скелетні м'язи та розділ «**Взаємодія з іншими лікарськими засобами**» –Інгібітори переносника).

Побічна дія. Найчастіше ($\geq 1\%$) побічна дія Ліпримару була такою:

- *психічні розлади:* інсомнія;
- *нервова система:* головний біль;
- *травний тракт:* нудота, діарея, біль у животі, диспепсія, запор, метеоризм;
- *опорно-рухова система та сполучна тканина:* міалгія;
- *загальні прояви:* астенія.

Окрім названих у клінічних дослідженнях відмічали такі побічні ефекти Ліпримару :

- *обмін речовин і травлення:* гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія;
- *нервова система:* периферична нейропатія, парестезія;
- *травний тракт:* панкреатит, блювання;
- *гепатобіліарна система:* гепатит, холестатична жовтуха;
- *шкіра та підшкірна клітковина:* алопеція, свербіж, висип;
- *опорно-рухова система та сполучна тканина:* міопатія, міозит, судоми м'язів;
- *репродуктивна система:* імпотенція.

Не всі з наведених проявів мали тісний причинний зв'язок із застосуванням Ліпримару®.

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

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

У постмаркетингових дослідженнях виникали такі побічні ефекти: *кров і лімфатична система* тромбоцитопенія; *імунна система* алергічні реакції (включаючи анафілаксію); *травми, отруєння* - розриви сухожилля; *метаболізм* збільшення ваги; *нервова система* гіпестезія, амнезія, запаморочення, дисгевзія; *органи слуху* дзвін у вухах; *шкіра і підшкірна клітковина* синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозний висип, кропив'янка; *опорно-рухова система і сполучна тканина* рабдоміоліз, артралгія, біль у спині; *загальні прояви* біль у грудній клітці, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність.

Протипоказання. Ліпримар протипоказаний у разі гіперчутливості до будь-якого компонента препарату; активних захворювань печінки чи нез'ясованого персистуючого підвищення активності трансаміназ, що втричі перевищує норму; вагітним, жінкам, які годують груддю, або у випадку ймовірного зачаття дитини внаслідок недостатніх заходів запобігання вагітності. Ліпримар може бути призначений жінкам дітородного віку лише тоді, коли вони категорично відкидають це протипоказання і добре поінформовані про можливий ризик для плода. Ефективність і безпека застосування Ліпримару® для лікування дітей віком до 10 років не вивчалася. Тому застосування препарату для лікування пацієнтів цієї вікової групи не рекомендовано.

Передозування. Специфічного лікування при передозуванні Ліпримару не існує. У випадках передозування препарату проводять симптоматичну і підтримуючу терапію. Оскільки Ліпримар зв'язується з білками плазми, гемодіаліз не дає суттєвого зменшення концентрації препарату в плазмі.

Особливості застосування.

Вплив на печінку. Як і при застосуванні інших гіполіпопротеїнемічних засобів цього ж класу, при лікуванні Ліпримаром 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 Ліпримару 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 Ліпримар 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 жовтухою чи іншими клінічними проявами. Якщо дозу Ліпримару зменшували, робили перерву або припиняли лікування, рівень трансаміназ нормалізувався. Більшість пацієнтів продовжували лікування меншими дозами Ліпримару 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 знаходитися під спостереженням аж до нормалізації показників. У випадку більш ніж трикратного зростання активності АлАТ або АсАТ понад норму дозу Ліпримару слід зменшити або припинити лікування. Ліпримар® здатний спричинити підвищення активності трансаміназ.

Ліпримар 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 Ліпримару .

Вплив на скелетні м'язи. Під час лікування Ліпримаром 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 із дифузною міалгією, болючістю або слабкістю м'язів і/або суттєвим збільшенням рівня креатинфосфокінази. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю в м'язах і слабкість м'язів, інколи з неміччю чи підвищенням температури. У випадках підвищення рівня КФК чи уточненого або ймовірного діагнозу міопатії лікування Ліпримаром 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. Ліпримар біотрансформується, в першу чергу, за допомогою ферменту печінки CYP 3A4. Лікарі, які призначають Ліпримар у комбінації з похідними фібринової кислоти, еритроміцином, імуносупресорами або азоловими протигрибковими засобами, або модифікуючими ліпопротеїни дозами ніацину, повинні зважувати можливі позитивні результати та шкідливі наслідки 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 стартової та підтримувальної дози компоненту аторвастатину повинно бути розглянуто при одночасному застосуванні з вищезгаданими препаратами.

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

При лікуванні Ліпримаром, як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігалися випадки рабдоміолізу в поєднанні з вторинною нирковою недостатністю, що спричиняється міоглобінурією. Терапію Ліпримаром 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).

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 ТІА (транзиторну ішемічну атаку), збільшує частоту виникнення геморагічних інсультів. У пацієнтів, у яких геморагічний інсульт виник на початку терапії, ризик повторного геморагічного інсульту збільшувався. Аторвастатин у дозі 80 мг зменшує загальну кількість інсультів та зменшує кількість випадків серцево-судинних захворювань.

Вагітність і годування груддю. Ліпримар протипоказаний у період вагітності. Жінки дітородного віку повинні вживати відповідних контрацептивних заходів. Ліпримар може бути призначений жінкам дітородного віку лише тоді, коли вони категорично відкидають це протипоказання і добре поінформовані про можливий ризик для плода.

Ліпримар протипоказаний у період годування груддю. Не відомо, чи виділяється Ліпримар із грудним молоком. Оскільки існує потенційний ризик для немовлят, що отримують грудне молоко, під час лікування Ліпримаром слід припинити годування груддю.

Здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. Протипоказання не відомі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Ризик виникнення міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-СоА редуктази збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, ліпід-модифікуючої дози ніацину, еритроміцину, протигрибкових препаратів групи азолів.

Інгібітори цитохрому P450 3A4. Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з інгібіторами цитохрому P450 3A4 може спричинити збільшення концентрації аторвастатину. Сила взаємодії та потенціювання ефекту залежить від варіабельності дії на цитохром P450 3A4.

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/добу спричиняє підвищення у 7,7 разів експозиції аторвастатину.

Еритроміцин/кларитроміцин. Одночасне застосування Ліпримару та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або кларитроміцину (500 мг двічі на добу), які інгібують цитохром P450 3A4,

супроводжувалося підвищенням рівня Ліпримару в плазмі (див. «**Особливості застосування**. *Вплив на скелетні м'язи*»).

Інгібітори протеаз. Одночасне застосування Ліпримару та інгібіторів протеаз, які пригнічують дію цитохрому P450 3A4, супроводжується збільшенням концентрації Ліпримару в плазмі.

Дилтіазем гідрохлорид. Одночасне застосування Ліпримару 40 мг з дилтіаземом 240 мг спричиняє підвищення плазмових концентрацій першого.

Циметидин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами і Ліпримаром®.

Інтраконазол: Одночасне застосування аторвастатину (20-40 мг) та інтраконазолу (200 мг) супроводжувалося збільшення AUC (площа під кривою концентрація-час) першого.

Грейпфрутовий сік. Містить речовини, які є інгібіторами цитохрому P450 3A4 та може підвищувати концентрацію Ліпримару®, особливо при вживанні грейпфрутового соку більше 1,2 л на добу.

Стимулятори цитохрому P450 3A. Одночасне застосування аторвастатину і стимуляторів P450 3A4 (рифампіцин, ефавіренз) може спричинити різного рівня зниження концентрації аторвастатину в плазмі. Рифампіцин, у зв'язку з подвійним механізмом дії (індуктор цитохрому P450 3A4 та інгібітор ферменту-переносника OATP1B1 в печінці), рекомендовано одночасно застосувати з аторвастатином, так як відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжувалося значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі.

Антациди. Одночасне застосування Ліпримару і суспензії пероральних антацидів, яка містить гідроксиди алюмінію і магнію, зменшує концентрацію Ліпримару в плазмі приблизно на 35 %, однак це не впливало на зменшення рівня Х-ЛНЩ. *Антипірин*. Оскільки Ліпримар не змінює фармакокінетику антипірину, взаємодія між іншими препаратами, що метаболізуються за допомогою цього ж цитохрому (такими як терфенадин, толбутамід, тріазолам, пероральні контрацептиви), є малоімовірною. *Холестипол*. Концентрація Ліпримару в плазмі зменшується на 25 % при одночасному застосуванні холестиполу. Однак гіполіпопротеїновий ефект був більш виражений при одночасному застосуванні Ліпримару і холестиполу, ніж при застосуванні одного з цих препаратів.

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

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

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

Варфарин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами і Ліпримаром®. *Амлодипін*. У дослідях взаємодії лікарських засобів одночасне застосування 80 мг аторвастатину з 10 мг амлодипіну у здорових осіб супроводжувалося збільшенням експозиції аторвастатину, хоча не мало клінічно значимого ефекту.

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

Умови та термін зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі 15 - 25 °C.

Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 14, 28 або 30 таблеток у блістерах та в картонній коробці.

Виробник. Для таблеток 10 мг, 20 мг, 40 мг і 80 мг:

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 9 з 9. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Гедеке ГмБХ, Німеччина.

Пфайзер Айленд Фармасьютікалз, Ірландія.

Для таблеток 80 мг додатково:

Пфайзер Фармасьютікалз ЛЛС, США.

Адреса. Mooswaldalle I.D-79090 Freiburg, Germany.

Loughbeg, Ringaskiddy, Country Cork, Ireland.

Km 1.9, Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693, USA.