

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛІПОДЕМІН
(LIPODEMIN)

Склад:

діюча речовина: atorvastatin

1 таблетка містить аторвастатину кальцію 10,36 мг або 20,72 мг, що відповідає 10 мг або 20 мг аторвастатину;

допоміжні речовини: манітол, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, натрію карбонат безводний, повідон, метіонін, магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry White 03F28446 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові.

Інгібітори ГМГ–КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності, аполіпропротеїну Б, тригліцеридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності у хворих із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип Іа та Іб), 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-ЛНЩ у хворих з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, коли дієта й інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту.

Пацієнтам без клінічних проявів серцево-судинних захворювань, з або без дисліпідемії, але за умови наявності кількох факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність у родинному анамнезі інформації про серцево-судинні захворювання в молодому віці, з метою зменшення ризику:

- летальних проявів ішемічної хвороби серця і нелетального інфаркту міокарда;
- виникнення інсульту;
- ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедур реваскуляризації міокарда.

Пацієнтам з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для зменшення ризику:

- нелетального інфаркту міокарда;
- летального та нелетального інсульту;
- процедур реваскуляризації;
- госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності
- стенокардії.

Діти (10-17 років)

Аторвастатин призначається як допоміжний засіб до дієти для зниження рівня загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності та аполіпропротеїну 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

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

або

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

у сімейному анамнезі є інформація про серцево-судинні захворювання у молодому віці;

у хворих дітей існує 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 серцево-судинні захворювання в молодому віці).

Протипоказання.

Аторвастатин протипоказаний у разі гіперчутливості до будь-якого компонента препарату; активних захворювань печінки чи нез'ясованого персистуючого підвищення активності трансаміназ, що втричі перевищує норму.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії аторвастатином слід визначити рівень гіперхолестеринемії на тлі відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань. Під час лікування Ліподеміном 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 прийому їжі. Стартова і підтримуюча дози можуть бути індивідуалізовані відповідно до вихідного рівня

Х-ЛНЩ, завдань терапії і її ефективності. Через 2-4 тижні від початку лікування та/або корекції дози Ліподеміну 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 аторвастатину 1 раз на добу, що забезпечує зниження рівня Х-ЛНЩ на понад 15 % (18-45 %).

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія в педіатричній практиці (пацієнти віком від 10 до 17 років) Рекомендовано призначати Ліподемін у початковій дозі 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, корекцію дози можна проводити з інтервалом 4 тижні і більше.

Пацієнти із нирковою недостатністю. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину чи зменшення рівня Х-ЛНЩ у плазмі. Отже, немає потреби в корекції дози.

Літні пацієнти. Різниця в безпеці, ефективності чи досягненні мети лікування гіперхолестеринемії у літніх пацієнтів та пацієнтів інших вікових груп немає.

Побічні реакції.

Найчастіше (≥ 1 %) побічна дія аторвастатину була такою:

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

Окрім відзначених у ході клінічних досліджень, спостерігалися такі побічні ефекти аторвастатину:

- *обмін речовин і травлення:* гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія;
- *нервова система:* периферична нейропатія, парестезія;
- *травний тракт:* панкреатит, блювання;
- *гепатобіліарна система:* гепатит, холестатична жовтяниця;
- *шкіра та підшкірна клітковина:* алопеція, свербіж, висип, кропив'янка;
- *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 аторвастатину.

Педіатричні пацієнти (10-17 років). У пацієнтів, які застосовували аторвастатин, 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 ході постмаркетингових досліджень виникали такі побічні ефекти:

- *кров і лімфатична система:* тромбоцитопенія;
- *імунна система:* алергічні реакції (включаючи анафілаксію);
- *травми, отруєння:* розриви сухожилля;
- *метаболізм:* збільшення маси тіла;
- *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.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 10 років. Досвід застосування дітям віком до 10 років відсутній.

Особливості застосування.

Вплив на печінку. Як і при застосуванні інших гіполіпопротеїнемічних засобів цього ж класу, при лікуванні аторвастатином можливе помірне підвищення активності трансаміназ сироватки крові (утричі 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.

Функцію печінки потрібно визначати перед початком лікування і періодично контролювати протягом курсу лікування. Пацієнтам, у яких виникають прояви порушення функції печінки, слід визначити її показники. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення активності трансаміназ, повинні знаходитися під спостереженням до нормалізації показників. У разі більш ніж триразового зростання активності АЛАТ або АсАТ понад норму дозу Ліподеміну слід зменшити або припинити лікування. Ліподемін може спричинити підвищення активності трансаміназ.

Ліподемін слід призначати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем і/або мають захворювання печінки в анамнезі. Хвороби печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ із незрозумілих причин є протипоказанням для призначення Ліподеміну.

Вплив на скелетні м'язи. Під час лікування аторвастатином 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 разі підвищення рівня КФК чи підтвердженого або ймовірного діагнозу міопатії лікування Ліподеміном 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. Аторвастатин біотрансформується, в першу чергу, за допомогою ферменту печінки СYP 3A4. Лікарі, які призначають аторвастатин 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. У зв'язку з цим цього зниження стартової та підтримуючої дози аторвастатину потрібно розглянути при одночасному його застосуванні з вищезгаданими препаратами. Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту недостатньо для вчасного діагностування тяжкої міопатії. Аторвастатин може спричинити зростання рівня КФК. При лікуванні аторвастатином, як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігалися випадки рабдоміолізу в поєднанні з вторинною нирковою недостатністю, що спричиняється міоглобінурією. Терапію аторвастатином слід перервати або припинити, якщо стан пацієнта тяжкий і є підозра, що ці зміни спричинені міопатією, або за наявності факторів ризику розвитку вторинної ниркової недостатності при рабдоміолізі (таких як 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 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.

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

Невідомо.

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 фіброєвої кислоти, підомодифікуючої 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 залежать 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/klarитроміцин. 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. розділ "Особливості застосування").
Вплив на скелетні м'язи).

Інгібітори протеаз. Одночасне застосування аторвастатину та інгібіторів протеаз, які пригнічують дію цитохрому P₄₅₀ 3A4, 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 і аторвастатином.

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

Грейпфрутовий сік містить речовини, які є інгібіторами цитохрому P₄₅₀ 3A4, та може підвищувати концентрацію аторвастатину, 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 застосовувати з аторвастатином, так як відстрочене застосування аторвастатину після терапії рифампіцином супроводжувалося значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

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.

Антипірин. 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 малоїмовірною.

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 застосовують дигоксин.

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

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 аторвастатин.

Варфарин. Не виявлено суттєвих ефектів взаємодії між цими препаратами і аторвастатином. Під час дослідів взаємодії лікарських засобів одночасне застосування 80 мг аторвастатину з 10 мг амлодипіну у здорових добровольців супроводжувалося збільшенням експозиції аторвастатину, хоча це не мало клінічно значимого ефекту.

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

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 (у 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, для яких терапія звичайними гіполіпідемічними засобами часто є малоефективною. 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 В (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 В, ТГ, холестерин-ліпопротеїнів 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 Па та Пб 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, так і понад 65 років.

Профілактика кардіоваскулярних ускладнень.

Аторвастатин значно зменшував частоту летальних серцево-судинних захворювань і нелетального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних захворювань, частоту летального і нелетального інсульту, зменшував необхідність реваскуляризації 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 у педіатричній практиці.

У хлопчиків та у постменархіальний період у 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 В 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 вивчались. 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 летальних та нелетальних інсультів на 15 %, значно зменшував частоту виникнення серцево-судинних захворювань, ризик великих коронарних подій, процедур реваскуляризації.

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 винятком хворих, які вже мали геморагічний інсульт або повторний геморагічний інсульт на початку терапії. Аторвастатин у дозі 80 мг зменшує кількість інсультів та коронарних подій.

Вторинна профілактика серцево-судинних ускладнень

При лікуванні аторвастатином у дозі 80 мг на добу значимо знижувалася частота великих коронарних подій, 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 летальний інфаркт міокарда, була значно нижчою у групі пацієнтів, що застосовували аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з тими, хто приймав його у дозі 10 мг. Відсоток пацієнтів у групі застосування аторвастатину 80 мг, причина смерті яких не пов'язана 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. Всмоктування і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95-99 % порівняно 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 Х-ЛНЩ не залежало від того, приймали 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 Х-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. Дослідженнями *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, малоімовірно, 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.

Пацієнти 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.

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 на 20 % вище для C_{max} і на 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'ю, Б).

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Для дозування 10 мг: таблетки білого кольору еліптичної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою з тисненням «10» та «А» з іншого боку.

Для дозування 20 мг: таблетки білого кольору еліптичної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою з тисненням «20» та «А» з іншого боку.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25°C.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс Лтд.

Місцезнаходження.

БЛБ 016, Промислова зона Бюлебель, Зейтун, ZTN3000, Мальта.