Состав

действующее вещество: atorvastatin;

1 таблетка содержит аторвастатин кальция эквивалентно 80 мг аторвастатина;

вспомогательные вещества: кальция карбонат; целлюлоза микрокристаллическая лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза; полисорбат 80 гидроксипропилцеллюлоза; магния стеарат материал для пленочного покрытия (гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль 8000, титана диоксид (Е 171), тальк) эмульсия симетикона (симетикон, эмульсиеобразующий стеарат, загуститель, бензойная кислота, сорбиновая кислота).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые, круглые, покрытые пленочной оболочкой таблетки с гравировкой «80» с одной стороны и «ATV» - с другой для таблеток 80 мг соответственно.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А05.

Фармакодинамика

Липримар представляет собой синтетический гиполипидемическое лекарственное средство. Аторвастатин является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы, фермента, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат - начальный и лимитирующий этап биосинтеза холестерина.

Липримар является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, от которого зависит скорость преобразования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат, вещество-предшественник стеролов, в том числе холестерина.

В экспериментальных моделях у животных липримар снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме путем ингибирования в печени ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина и путем увеличения количества печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток для усиления поглощения и

катаболизма ЛПНП; Липримар также уменьшает выработку ЛПНП и количество этих частиц.

Липримар, как и его некоторые метаболиты, являются фармакологически активными у человека. Главным местом действия аторвастатина является печень, которая играет главную роль в синтезе холестерина и клиренсе ЛПНП. Доза препарата, в отличие от системной концентрации препарата, лучше коррелирует с уменьшением уровня холестерина ЛПНП. Индивидуальный подбор дозы следует осуществлять в зависимости от терапевтического ответа (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Всасывание. Липримар быстро абсорбируется после перорального приема и максимальная его концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. Степень абсорбции возрастает пропорционально дозе препарата Липримар. Биодоступность аторвастатина (исходный препарат) составляет примерно 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет примерно 30%. Низкую системную доступность препарата связывают с предсистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или предсистемного биотрансформации в печени. Хотя пища снижает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25% и 9% соответственно, учитывая показатели Cmax и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), снижение уровня холестерина ЛПНП подобен при приеме препарата липримар как с пищей, так и отдельно. При применении аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови ниже (примерно на 30% по показателям Cmax и AUC), чем при утреннем приеме. Однако снижение уровня холестерина ЛПНП является одинаковым независимо от времени приема препарата (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение. Средний объем распределения препарата липримар составляет примерно 381 литр. Более 98% препарата связывается с белками плазмы крови. Концентрационное соотношение кровь/плазма, составляет примерно 0,25, указывает на плохое проникновение препарата в эритроциты. На основании наблюдений у крыс считается, что липримар способен проникать в грудное молоко (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Метаболизм. Липримар интенсивно метаболизируется в орто и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. При исследованиях in vitro ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы орто и парагидроксилированных метаболитами эквивалентно ингибированию препаратом липримар. Примерно 70% циркулирующей ингибиторной активности

в отношении ГМГ-КоА-редуктазы связано с активными метаболитами. Исследования in vitro свидетельствуют о важности метаболизма препарата липримар цитохрома Р450 3А4 (CYP 3A4), что согласуется с повышенными концентрациями препарата липримар в плазме крови человека после одновременного применения с эритромицином, известным ингибитором этого фермента (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмами»).

Экскреция. Липримар и его метаболиты выводятся главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма, однако этот препарат, очевидно, не испытывает желудочно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения липримар из плазмы крови человека составляет примерно 14 часов, но период полу уменьшения ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы составляет от 20 до 30 часов из-за влияния активных метаболитов. После приема препарата с мочой выделяется менее 2% дозы.

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста. Концентрация липримар в плазме выше (примерно 40% для Cmax и 30% для AUC) у здоровых субъектов пожилого возраста (старше 65 лет), чем у молодых взрослых пациентов. Клинические данные свидетельствуют про большую степень снижения ЛПНП при применении любой дозы препарата у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети. Воображаемый клиренс при пероральном приеме аторвастатина у детей оказался подобным клиренсом у взрослого человека при масштабировании алометрично за массой тела, поскольку масса тела была единственной крупной ковариатой в популяционного фармакокинетического модели аторвастатина данным, которые включали детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в возрасте от 10 до 17 лет, n = 29), в открытом 8-недельном исследовании.

Пол. Концентрация липримар в плазме крови женщин отличается от таковой у мужчин (примерно на 20% выше показателем Cmax и на 10% ниже по показателю AUC). Однако нет клинически значимого различия в снижении уровня холестерина ЛПНП при применении препарата липримар у мужчин и женщин.

Нарушение функции почек. Заболевания почек не влияют на концентрацию препарата липримар в плазме крови или на снижение ХС ЛПНП, а следовательно, коррекция дозы препарата для пациентов с нарушениями функции почек не требуется (см. Разделы «Способ применения и дозы»,

«Особенности применения»).

Гемодиализ. Несмотря на то, что при участии пациентов с терминальной стадией заболевания почек исследования не проводились, считается, что гемодиализ не повышает значимым образом клиренс липримар, поскольку препарат интенсивно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность. Концентрации препарата липримар в плазме крови заметно повышенные у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Значения показателей Cmax и AUC в 4 раза выше у пациентов с заболеванием печени класса А по шкале Чайлд - Пью. У пациентов с заболеванием печени класса по шкале Чайлд - Пью значения показателей Cmax и AUC повышаются примерно 16-кратно и 11-кратно соответственно (см. Раздел «Противопоказания").

Исследование взаимодействия лекарственных средств. Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров, OATP1B1 и OATP1B3 транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат эфлюксного транспортера белка резистентности рака молочной железы (BCRP), который может ограничивать кишечную абсорбцию и желчный клиренс аторвастатина.

Влияние одновременно применяемых препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно применяемые препараты и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC &	Соотношение Cmax &
# Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	10,66
# Типранавир 500 мг дважды в сутки/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг разовая доза	9,36	8,58

# Глекапревир 400 мг 1 раз в сутки/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	8,28	22,00
# Телапревир 750 мг каждые 8 часов, 10 дней	20 мг разовая доза	7,88	10,60
#, ‡ Саквинавир 400 мг дважды в сутки/ ритонавир 400 мг два раза в сутки, 15 дней	40 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,93	4,31
# Елбасвир 50 мг 1 раз в сутки/гразопревир 200 мг 1 раз в сутки, 13 дней	10 мг разовая доза	1,94	4,34
# Симепревир 150 мг 1 раз в сутки, 10 дней	40 мг разовая доза	2,12	1,70
# Кларитромицин 500 мг дважды в сутки, 9 дней	80 мг 1 раз в сутки в течение 8 дней	4,54	5,38
# Дарунавир 300 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 9 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	3,45	2,25
# Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 4 дня	40 мг разовая доза	3,32	1,20
Летермовир 480 мг 1 раз в сутки, 10 дней	20 мг разовая доза	3,29	2,17

# Фосампренавир 700 мг дважды в сутки/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,53	2,84
# Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	2,30	4,04
# Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	# Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	1,74	2,22
# Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз в сутки *	40 мг 1 раз в сутки	1,37	1,16
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки, 28 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,51	1,00
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки	1,33	1,38
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг 1 раз в сутки	1,18	0,91
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки, 2 недели	10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель	1,00	0,89
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 24 недель	40 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель	Не применяется	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 раза в сутки, 17 дней	10 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	0,66	0,67
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	1,01
# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 7 дней (при одновременном применении) †	40 мг 1 раз в сутки	1,12	2,90

# Рифампин 600 мг 1 раз в сутки, 5 дней (в отдельных дозами) †	40 мг 1 раз в сутки	0,20	0,60
# Гемфиброзил 600 мг дважды в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,35	1,00
# Фенофибрат 160 мг 1 раз в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	1,03	1,02
# Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки, 7 дней	40 мг 1 раз в сутки	2,32	2,66

& Соотношение по методам лечения (одновременное применение лекарственного средства с аторвастатином по сравнению с применением аторвастатина отдельно).

Для получения информации о клинической значимости см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

* Сообщалось про большое повышение AUC (соотношение AUC до 2,5) и/или Cmax (соотношение максимальной концентрации до 1,71) при чрезмерном потреблении грейпфрутового сока (750 мл - 1,2 литра в сутки или больше).

** Соотношение, основанной на единичной выборке, взятой через 8-16 ч после приема дозы.

† Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, поскольку было показано, что отсроченный прием аторвастатина после применения рифампина

связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

‡ Доза комбинации препаратов саквинавир + ритонавир в этом исследовании не является клинически применяемой дозой. Повышение экспозиции аторвастатина при применении в клинических условиях, вероятно, будет выше, чем то, что наблюдалось в этом исследовании. Поэтому применять препарат следует с осторожностью и в самой необходимой дозе.

Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств

Аторвастатин	Одновременно применяемый препарат и режим дозирования		
	Препарат/доза (мг)	Соотношение AUC	Соотношение Cmax
80 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней	Антипирин 600 мг однократно	1,03	0,89
80 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	# Дигоксин 0,25 мг 1 раз в сутки, 20 дней	1,15	1,20
40 мг 1 раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца: норэтистерон 1 мг; этинилэстрадиол 35 мкг.	1,28 1,19	1,23 1,30
10 мг один раз в сутки	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки / ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	1,08	0,96
10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,73	0,82

10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	0,99	0,94

Для получения информации о клинической значимости см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Показания

Предотвращения сердечно-сосудистым заболеваниям у взрослых

Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, курение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, липримар показан для:

- уменьшения риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии.

Для взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, препарат липримар показан для:

- уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения инсульта.

Для взрослых пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца липримар показан для:

- уменьшение риска возникновения нелетального инфаркта миокарда;
- уменьшение риска возникновения летального и нелетального инсульта;
- уменьшение риска проведения процедур реваскуляризации;
- уменьшение риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью;
- уменьшение риска возникновения стенокардии.

Гиперлипидемия

У взрослых пациентов

Как дополнение к диете, чтобы уменьшить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона).

Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона).

Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона) в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективным.

Для уменьшения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемических методов лечения (например, аферез ЛПНП) или если такие методы лечения недоступны.

У детей

Как дополнение к диете для уменьшения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у детей в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие:

a. холестерин ЛПНП остается ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
b. холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и:
    - в семейном анамнезе имеются ранние сердечно-сосудистые заболевания или
    - два или более других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациента детского возраста.

Противопоказания

Активное заболевание печени, которое может включать устойчивое повышение активности печеночных трансаминаз неизвестной этиологии.

Гиперчувствительность к любому из компонентов этого лекарственного средства.

Беременность.

Лактация.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, липидомодифицирующей доз ниацина, циклоспорина или мощных ингибиторов цитохрома Р450 3А4 (CYP 3A4) (например кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и вируса гепатита С и итраконазола) (см. Разделы «особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Мощные ингибиторы CYP 3A4. Липримар метаболизируется цитохромом Р450 3А4. Одновременное применение препарата липримар с мощными ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 3 и подробную информацию, приведенную ниже). Степень взаимодействия и усиления действия зависят от изменчивости воздействия на CYP 3A4. Следует по возможности избегать одновременного применения с мощными ингибиторами CYP 3A4 (например с циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдин, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, посаконазол, некоторыми противовирусными препаратами для лечения HCV (например элбасвиру/гразопревиру) и ингибиторами протеаз ВИЧ, в том числе ритонавиром, лопинавир, атазанавиром, индинавиром, дарунавир). Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с аторвастатином, следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной и максимальной доз аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента (см. Таблицу 3).

Умеренные ингибиторы CYP 3A4 (например эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. Таблицу 1). Одновременное применение эритромицина и статинов сопровождается повышением риска развития миопатии. Исследование взаимодействия лекарственных средств для оценки влияния амиодарона или верапамила на аторвастатин не проводились. Известно, что амиодарон и верапамил подавляют активность CYP 3A4, а следовательно, одновременное назначение этих препаратов с аторвастатином может привести к увеличению экспозиции аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина и этих умеренных ингибиторов CYP 3A4 следует рассмотреть возможность назначения меньших максимальных доз аторвастатина и проведения клинического мониторинга состояния пациента. Также клинический мониторинг состояния пациента рекомендуется проводить после начала лечения ингибитором или после коррекции дозы.

Грейпфрутовый сок. Содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP 3A4 и могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови, особенно при избыточном потреблении грейпфрутового сока (более 1,2 литра в сутки).

Кларитромицин. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении липримар в дозе 80 мг и кларитромицина (500 мг дважды в сутки) по сравнению с применением только препарата липримар (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Итак, пациентам, которые принимают кларитромицин, следует с осторожностью применять липримар в дозе выше 20 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Комбинация ингибиторов протеаз. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении Липримар с несколькими комбинациями ингибиторов протеазы (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Пациентам, принимающим типранавир + ритонавир или глекапревир + пибрентасвир, следует избегать одновременного применения липримар. Пациентам, принимающим лопинавир + ритонавир или симепревир, препарат липримар следует применять в низкой необходимой дозе. Для пациентов, принимающих саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир или элбасвир + гразопревир, доза липримар не должна превышать 20 мг. При применении пациентам, принимающим нелфинавир, доза липримар не должна превышать 40 мг, а также рекомендуется проведение тщательного клинического мониторинга пациентов (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Итраконазол. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении липримар в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Итак, пациентам, принимающим итраконазол, следует быть осторожными, если доза липримар превышает 20 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Циклоспорин. Аторвастатин является субстратом печеночных транспортеров. Метаболиты аторвастатина являются субстратами транспортера OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) могут повышать биодоступность аторвастатина. Значение AUC аторвастатина значительно повышалось при одновременном применении липримар в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут по сравнению с применением только препарата липримар (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Следует избегать одновременного применения липримар и циклоспорина (см. Раздел «Особенности применения»).

Летермовир. Одновременное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня влияния

аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Летепмовир является ингибитором эфлюксних транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом он повышает уровень влияния аторвастатина. Доза препарата липримар не должна превышать 20 мг в сутки (см. Раздел «Способ применения и дозы).

Степень опосредованных лекарственных взаимодействий CYP3A и OATP1B1/1B3 на сопутствующие препараты, может быть разной при одновременном применении летермовира с циклоспорином. Применение препарата липримар не рекомендуется пациентам, которые принимают летермовир одновременно с циклоспорином.

Глекапревир и пибрентасвир, элбасвир и гразопревир. Одновременное применение глекапревира и пибрентавира или элбасвира и гразопревира может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышенного риска миопатии.

При одновременном применении глекапревира и пибрентавира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 8,3 раза отчасти из-за BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирования, поэтому не рекомендуется одновременное применение липримар пациентам, попутно принимают лекарственные средства, содержащие глекапревир и пибрентасвир.

При одновременном применении элбасвира и гразопревира с аторвастатином плазменная концентрация аторвастатина повышается до 1,9 раза отчасти из-за BCRP, OATP1B1/1B3 и CYP3A ингибирования, поэтому доза липримар не должна превышать 20 мг в сутки при применении пациентам, попутно принимают лекарственные средства, содержат элбасвир и гразопревир (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Медицинские рекомендации по применению лекарственных средств, взаимодействующих подведены в таблице 3 (см. также разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Взаимодействия лекарственных средств, связанные с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

Препараты, взаимодействуют	Медицинские рекомендации по применению

Циклоспорин, типранавир + ритонавир, глекапревир + пибрентасвир, летермовир при одновременном применении с циклоспорином	Избегать применения аторвастатина
Кларитромицин, итраконазол, саквинавир + ритонавир * дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир, елбасвир + гразопревир, летермовир	Превышать дозу 20 мг аторвастатина в сутки
Нелфинавир	Превышать дозу 40 мг аторвастатина в сутки
Лопинавир + ритонавир, симепревир, производные фибриновой кислоты, эритромицин, азольные противогрибковые средства, липидомодифицирующей дозы ниацина, колхицин	Применять с осторожностью и в наименьшей необходимой дозе

* Применять в малейшей необходимой дозе.

Гемфиброзил. В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилом следует избегать совместного применения препарата липримар с гемфиброзилом (см. Раздел «Особенности применения»).

Другие фибраты. Поскольку известно, что риск развития миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном приеме других фибратов, липримар следует применять с осторожностью при одновременном назначении с другими фибратами (см. Раздел «Особенности применения»).

Ниацин. Риск возникновения побочных явлений со стороны скелетных мышц может увеличиваться при применении в комбинации с ниацином, а следовательно, при таких условиях следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата липримар (см. Раздел «Особенности применения»).

Рифампицин или другие индукторы цитохрома Р450 3А4. Одновременное применение препарата с индукторами цитохрома Р450 3А4 (например, эфавиренз, рифампицин) может приводить к неустойчивому уменьшению концентрации аторвастатина в плазме крови. Через механизм двойного взаимодействия рифампина рекомендуется одновременное применение

препарата липримар с рифампином, поскольку было показано, что отсроченный прием препарата после введения рифампина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазем гидрохлорид.

Одновременный прием аторвастатина (40 мг) и дилтиазема (240 мг) сопровождается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин.

В результате проведенных исследований признаков взаимодействия аторвастатина и циметидина не выявлено.

Антациды.

Одновременный пероральный прием аторвастатина и суспензии антацидного препарата, содержащего магний и алюминия гидроксид, сопровождается снижением концентрации аторвастатина в плазме крови на 35%. При этом гиполипидемическое действие аторвастатина без изменений.

Колестипол.

Концентрация аторвастатина в плазме крови ниже (соотношение концентрации аторвастатина 0,74) при одновременном приеме аторвастатина и колестипола. При этом гиполипидемическое действие комбинации аторвастатина и колестипола превышала эффект, который дает прием каждого из этих препаратов в отдельности.

Азитромицин.

Одновременное назначение аторвастатина (10 мг 1 раз в сутки) и азитромицина (500 мг 1 раз в сутки) не сопровождалось изменениями концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспорта.

Ингибиторы транспортных белков (например циклоспорин, летермовир) способны повышать уровень системной экспозиции аторвастатина (см. Таблицу 1). Влияние подавления накопительных транспортных белков на концентрацию аторвастатина в клетках печени неизвестен. Если избежать одновременного назначения этих препаратов невозможно, рекомендуется снижение дозы и проведения клинического мониторинга эффективности аторвастатина (см. Таблицу 1).

Эзетимиб.

Применение эзетимиба в качестве монотерапии связывают с развитием явлений со стороны мышечной системы, в том числе рабдомиолиза. Таким образом, при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина риск развития этих явлений увеличивается. Рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Фузидиевая кислота.

При одновременном системном применении фузидиевая кислота со статинами может повышаться риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза. Механизм этого взаимодействия (есть она фармакодинамической или фармакокинетической, или обоих видов одновременно) на сегодняшний день неизвестно. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию этих препаратов.

Если необходимо системное применение фузидиевая кислота, следует прекратить применение аторвастатина на весь период применения фузидиевая кислота (см. Раздел «Особенности применения»).

Дигоксин.

При одновременном применении многократных доз препарата липримар и дигоксина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови повышаются (см. Раздел «Фармакокинетика»). Следует должным образом контролировать состояние пациентов, принимающих дигоксин.

Пероральные контрацептивы.

Одновременное применение препарата липримар с оральными контрацептивами повышало значение AUC для норэтистерона и этинилэстрадиола (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Эти повышение следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, которая принимает липримар.

Варфарин.

Липримар не оказывал клинически значимого действия на протромбиновое время у пациентов, проходивших длительное лечение варфарином.

Колхицин.

При одновременном применении аторвастатина с колхицином сообщалось о случаях миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому следует с осторожностью

назначать аторвастатин с колхицином.

Другие лекарственные средства.

Клинические исследования показали, что одновременное применение аторвастатина и гипотензивных препаратов и их применения в ходе эстрогензаместительной терапии не сопровождались клинически значимыми побочными эффектами. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Особенности применения

Скелетные мышцы

Поступали редкие сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии при применении препарата липримар и других лекарственных средств этого класса. Наличие в анамнезе нарушения функции почек может быть фактором риска развития рабдомиолиза. Такие пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге для выявления нарушений со стороны скелетных мышц.

Аторвастатин, как и другие препараты группы статинов, иногда вызывает миопатии, которая определяется как боли в мышцах или слабость мышц в сочетании с повышением показателей КФК (КФК) более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Одновременное применение высоких доз аторвастатина с определенными лекарственными средствами, такими как циклоспорин и мощные ингибиторы CYP 3A4 (например кларитромицин, итраконазол и ингибиторы протеаз ВИЧ и вируса гепатита С), повышает риск миопатии/рабдомиолиза.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) - аутоиммунной миопатии, связанной с применением статинов. ИОНМ характеризуется следующими признаками: слабость проксимальных мышц и повышенный уровень КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами; мышечная биопсия выявляет некротизирующее миопатии без значительного воспаления; при применении иммуносупрессивных средств наблюдается положительная динамика.

Возможность развития миопатии следует рассматривать у любого пациента с диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или значительным повышением КФК. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о случаях боли в мышцах, болезненности или слабости мышц

неизвестной этиологии, особенно если это сопровождается ощущением недомогания или повышением температуры или если признаки и симптомы заболевания мышц сохраняются после прекращения приема препарата липримар. Лечение следует прекратить в случае повышения уровня КФК, диагностирования или подозрения на миопатию.

Риск миопатии во время лечения препаратами этого класса повышается при одновременном применении лекарственных средств, указанных в таблице 3. Врачи, которые рассматривают возможность комбинированной терапии препаратом липримар и любым из этих препаратов, должны тщательно взвесить потенциальные преимущества и риски, а также тщательно мониторить состояние пациентов по любым проявлениям боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в начальных месяцах терапии и в течение любого из периодов титрования дозы в направлении увеличения любого из препаратов. Следует рассмотреть возможность применения низких начальных и поддерживающих доз аторвастатина при одновременном приеме с вышеуказанными лекарственными препаратами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В таких ситуациях может рассматриваться возможность периодического определения КФК, но нет гарантии, что такой мониторинг поможет предотвратить случаи тяжелой миопатии.

Терапию липримар следует временно или полностью прекратить любом пациенту с острым, серьезным состоянием, указывает на развитие миопатии, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, хирургическая операция, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитические расстройства, а также неконтролируемые судороги).

Нарушение функции печени

Было показано, что статины, как и некоторые другие гиполипидемические терапевтические средства, ассоциируются с отклонением от нормы биохимических показателей функции печени. Стойкое повышение (более чем в 3 раза выше верхней границы нормального диапазона, которое возникло 2 раза или больше) уровней сывороточных трансаминаз наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших липримар во время клинических исследований. Частота случаев этих отклонений от нормы составило 0,2%, 0,2%, 0,6% и 2,3% для доз 10, 20, 40 и 80 мг соответственно.

Во время клинических исследований препарата у одного пациента развилась желтуха. Повышенные показатели функциональных проб печени (ФПП) в других пациентов не были связаны с желтухой или другими клиническими симптомами.

После уменьшения дозы, перерыва в приеме препарата или прекращения его применения уровни трансаминаз возвращались к уровням перед лечением или примерно до этих уровней без негативных последствий. 18 из 30 пациентов с устойчивым повышением показателей функциональных проб печени продолжали лечения липримар в меньших дозах.

Перед тем как начинать терапию препаратом липримар, рекомендуется получить результаты анализов по ферментам печени и сдавать анализы повторно в случае клинической необходимости. Поступали редкие пострегистрационные сообщения о случаях летальной и нелетальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших препараты группы статинов, в том числе аторвастатин. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой при применении препарата липримар следует немедленно прекратить. Если не определено альтернативной этиологии, не следует повторно начинать лечение препаратом.

Липримар следует с осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени. Липримар противопоказан при активном заболевании печени или стойком повышении активности печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. Раздел «Противопоказания»).

Эндокринная функция

Сообщалось о повышении уровня HbA1c и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе препарата липримар.

Статины препятствуют синтезу холестерина и теоретически могут ослаблять секрецию стероидов надпочечников и/или гонадних стероидов. Клинические исследования показали, что липримар не снижает базальную концентрацию кортизола плазмы и не затрагивает адреналовый резерв. Влияние статинов на оплодотворяющую способность спермы не исследовали в достаточного количества пациентов. Неизвестно, каким образом препарат влияет да и вообще влияет на систему «половые железы-гипофиз-гипоталамус» у женщин в предменопаузальный период. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата группы статинов с лекарственными средствами, которые могут снижать уровни или активность эндогенных стероидных гормонов, такими как кетоконазол, спиронолактон и циметидин.

Применение пациентам с недавними случаями инсульта или транзиторной ишемической атаки

При post-hoc анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels/Предотвращение инсульта путем резкого уменьшения уровней холестерина), во время которого липримар в дозе 80 мг в противовес плацебо применяли 4731 пациенту без ишемической болезни сердца, которые имели в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаки в течение предыдущих 6 месяцев, наблюдалась большая частота случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших липримар в дозе 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 случаев, 2,3% в группе аторвастатина по сравнению с 33 случаями, 1,4 % в группе плацебо; ср: 1,68, 95% ДИ: 1,09, 2,59; p = 0,0168). Частота случаев летального геморрагического инсульта была подобной во всех группах лечения (17 и 18 для групп аторвастатина и плацебо соответственно). Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин (38, 1,6%) по сравнению с группой плацебо (16, 0,7%). Некоторые начальные характеристики, в том числе наличие случаев геморрагического и лакунарного инсульта во время включения в исследование, ассоциировались с высокой частотой случаев геморрагического инсульта в группе пациентов, получавших аторвастатин (см. Раздел «Побочные реакции»).

Среди 39828 пациентов, которые получали липримар в клинических исследованиях, 15813 (40%) пациентов были в возрасте от 65 лет, а 2800 (7%) пациентов были в возрасте от 75 лет. Не наблюдалось ни одного общего различия в безопасности и эффективности препарата между этими пациентами и молодыми пациентами, так же, как не было зарегистрировано никаких различий в ответе на лечение у пациентов пожилого возраста и молодыми пациентами согласно другим клиническим опытом, однако нельзя исключать большую чувствительность некоторых старших пациентов. Поскольку старший возраст (65 лет) является фактором предрасположенности к миопатии, следует с осторожностью назначать липримар пациентам пожилого возраста.

Печеночная недостаточность

Липримар противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз неясной этиологии (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

До начала лечения

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. До начала лечения статинами у пациентов, склонных к развитию рабдомиолиза, следует определять уровень УК при:

- нарушении функции почек;

- гипофункции щитовидной железы;
- наследственных расстройствах мышечной системы в семейном или личном анамнезе;
- перенесенных в прошлом случаях токсического воздействия статинов или фибратов на мышцы;
- перенесенных в прошлом заболеваниях печени и/или злоупотреблении алкоголем.

Для пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) необходимость проведения указанных мероприятий следует оценивать с учетом наличия других факторов предрасположенности к развитию рабдомиолиза.

Повышение уровня препарата в плазме крови возможно, в частности, в случае взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и применения особым популяциям пациентов (см. Раздел «Фармакокинетика»), в том числе пациентам с наследственными болезнями.

В таких случаях рекомендуется оценивать соотношение рисков и ожидаемой пользы от лечения и проводить клинический мониторинг состояния пациентов. Если до начала лечения уровень УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение начинать не следует.

Измерение уровня КФК

Уровень КФК не следует определять после интенсивных физических нагрузок или при наличии каких-либо возможных альтернативных причин повышения уровня УК, поскольку это может осложнить интерпретацию результатов. Если на начальном уровне наблюдается значительное повышение УК (превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз), то через 5-7 дней необходимо провести повторное определение для подтверждения результата.

Во время лечения

Пациенты должны знать о необходимости немедленно сообщать о развитии боли в мышцах, судорог или слабости, особенно когда они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

В случае появления этих симптомов во время лечения аторвастатином необходимо определить уровень КК у этого пациента. Если уровень УК значительно повышен (превышает ВМН более чем в 5 раз), лечение следует прекратить.

Целесообразность прекращения лечения следует также рассмотреть, если повышение уровня УК не достигает пятикратного превышения ВМН, но симптомы со стороны мышц имеют тяжелый характер и ежедневно становятся причиной неприятных ощущений.

После исчезновения симптомов и нормализации уровня УК можно рассмотреть возможность возобновления лечения аторвастатином или начала лечения альтернативным статинами при условии применения минимальной возможной дозы и тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Лечение аторвастатином необходимо прекратить, если наблюдается клинически значимое повышение уровня УК (превышение верхней границы нормы более чем в 10 раз) или установлен диагноз рабдомиолиза (или есть подозрение на развитие рабдомиолиза).

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении аторвастатина с некоторыми лекарственными средствами, которые могут увеличить концентрацию аторвастатина в плазме крови. Примерами таких препаратов могут быть мощные ингибиторы CYP 3A4 или транспортных белков циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и ингибиторы протеаз ВИЧ, в том числе ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир. При одновременном применении с гемфиброзилом и другими производными фибровой кислоты, боцепревир, эритромицин, ниацина и эзетимиба, телапревиром или с комбинацией телапревир/ритонавир также риск возникновения миопатии. Если можно, следует применять другие лекарственные средства (которые не взаимодействуют с аторвастатином) вместо вышеупомянутых.

Если необходимо проводить одновременное лечение аторвастатином и соответствующими препаратами, следует тщательно взвесить пользу и риски. Если пациенты принимают лекарственные средства, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме крови, рекомендуется снижать дозу аторвастатина в минимальной. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов CYP 3A4 следует рассмотреть возможность применения меньшей начальной дозы аторвастатина. Также рекомендуется проводить надлежащий клинический мониторинг состояния этих пациентов.

Аторвастатин нельзя назначать одновременно с фузидиевой кислотой, применяемая системно, или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. Пациентам, которым системное применение фузидиевой

кислоты считается необходимым, лечение статинами следует приостановить на весь период применения фузидиевой кислоты. У пациентов, получавших фузидиевую кислоту и статины в комбинации, были зарегистрированы случаи рабдомиолиза (в том числе летальные) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения каких-либо симптомов слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах.

Терапию статинами можно продолжить через 7 дней после получения последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, когда требуется долгосрочное системное применение фузидиевой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения липримар и фузидиевой кислоты следует рассматривать только в индивидуальном порядке и осуществлять под наблюдением врача.

Интерстициальная болезнь легких

Во время лечения некоторыми статинами (особенно во время длительного лечения) были описаны исключительные случаи развития интерстициальной болезни легких. К проявлениям этой болезни можно отнести одышку, непродуктивный кашель и общее ухудшение самочувствия (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае возникновения подозрения на интерстициальную болезнь легких следует прекратить лечение статинами.

Наполнители

В состав препарата липримар входит лактоза. Этот препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Терапия липидомодифицирующими препаратами должна быть одной из составляющих комплексной терапии для пациентов со значительно повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний сосудов через гиперхолестеринемией. Медикаментозная терапия рекомендуется как дополнение к диете, когда результата от соблюдения диеты, ограничивающей потребление насыщенных жиров и холестерина, а также от применения других немедикаментозных мер было недостаточно. Пациентам с ишемической болезнью сердца или несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца прием препарата липримар можно начать одновременно с

соблюдением диеты.

Ограничение применения

Липримар не исследовалась в условиях, когда основным отклонением от нормы со стороны липопротеинов является повышение уровня хиломикронов (типы I и V по классификации Фредриксона).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Осуществляет очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Оценка рисков

Липримар противопоказан беременным женщинам, поскольку не установлена безопасность его применения беременным и нет явной пользы приема гиполипидемических препаратов во время беременности. Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, возможно, синтез других биологически активных веществ, которые являются производными холестерина, липримар может вредно воздействовать на плод. Прием препарата липримар следует прекратить, как только установлена беременность (см. Раздел «Противопоказания»).

Расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей для указанной популяции неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск значительных врожденных мальформаций и выкидышей при клинически признанных беременностях составляет 2-4% и 15-20% соответственно.

Контрацепция

Липримар может наносить вред плоду при применении беременной женщиной. Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о необходимости эффективной контрацепции во время лечения.

Клинические данные

Ограничены опубликованы данные обсервационных исследований, метаанализа и клинических случаев по применению аторвастатина кальция не показали повышенного риска возникновения серьезных врожденных мальформаций или выкидышей.

Поступали редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробной экспозиции других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Проспективное наблюдение примерно 100 случаев беременностей у женщин, лечившихся симвастатином или ловастатином, показало, что частота случаев врожденных аномалий плода, выкидышам и внутриутробных смертей/мертворождений не превышала частоты, ожидаемой для общей популяции. Количество случаев является достаточным, чтобы исключить ≥ 3-4 кратное повышение врожденных аномалий развития плода по сравнению с фоновой частотой. В 89% беременных, по которым вели проспективное наблюдение, лечение препаратом начиналось до беременности и прекращалось при I триместра после обнаружения беременности.

Период кормления грудью

Липримар противопоказан во время кормления грудью. Отсутствует информация о влиянии препарата на ребенка, которого кормят грудью, или на лактацию. Неизвестно, проникает аторвастатин в грудное молоко, однако было показано, что другой препарат этого класса попадает в грудное молоко; аторвастатин присутствует в молоке крыс. Поскольку статины потенциально способны вызвать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам, которые нуждаются в лечении препаратом липримар, не следует кормить грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия

Рекомендованная начальная доза препарата липримар составляет 10 или 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, которые требуют значительного снижения уровня холестерина ЛПНП (более чем на 45%), терапия может быть начата с дозировки 40 мг 1 раз в сутки. Дозирования диапазон препарата липримар находится в пределах от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Препарат можно принимать разовой дозой в любые часы и независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающие дозы липримар следует подбирать индивидуально, в зависимости от цели лечения и ответа. После начала лечения и/или после титрования дозы препарата липримар следует проанализировать уровни липидов в течение периода от 2 до 4 недель и соответствующим образом откорректировать дозу.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (в возрасте от 10 до 17 лет)

Рекомендованная начальная доза препарата липримар составляет 10 мг/сут, обычный диапазон доз составляет от 10 до 20 мг перорально один раз в сутки. Дозы препарата следует подбирать индивидуально, в целях лечения. Корректировка дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Доза препарата липримар для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Липримар следует использовать как дополнение к другим гиполипидемических методов лечения (например, аферез ЛПНП) или если гиполипидемические методы лечения недоступны.

Одновременная гиполипидемическая терапия

Липримар можно применять с секвестрантами желчных кислот. Комбинацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и фибратов следует вообще назначать с осторожностью (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дозирование для пациентов с нарушением функции почек

Заболевания почек не влияет ни на концентрации в плазме крови, ни на снижение уровня холестерина ЛПНП при применении препарата липримар; следовательно, коррекция дозы препарата для пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Дозирование для пациентов, принимающих циклоспорин, кларитромицин, итраконазол, летермовир или определенные ингибиторы протеаз

Следует избегать лечения липримар пациентам, которые принимают циклоспорин или ингибитор протеазы ВИЧ типранавир + ритонавир, или ингибитор протеазы вируса гепатита С глекапревир + пибрентасвир, или летермовир при одновременном применении с циклоспорином. Пациентам с ВИЧ, которые принимают лопинавир + ритонавир, Липримар следует применять в низкой необходимой дозе. Пациентам, принимающим кларитромицин, итраконазол, элбасвир + гразопревир, или пациентам с ВИЧ, которые принимают комбинации саквинавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир, фосампренавир + ритонавир или летермовир терапевтическую

дозу липримар следует ограничить 20 мг, а также рекомендуется проводить надлежащие клинические обследования для обеспечения применения малейшей необходимой дозы препарата липримар. Пациентам, принимающим ингибитор протеазы ВИЧ нелфинавир, лечения липримар следует ограничить дозой до 40 мг. При одновременном назначении аторвастатина с другими ингибиторами протеаз рекомендуется проведение соответствующих клинических обследований для обеспечения применения малейшей необходимой дозы препарата липримар (см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Безопасность и эффективность применения препарата липримар установленные для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня ЛПНП и уровня аполипопротеина В, когда после адекватной попытки диетотерапии отмечаются:

- холестерин ЛПНП ≥ 190 мг/дл (4,91 ммоль/л) или
- холестерин ЛПНП ≥ 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) и
- в семейном анамнезе имеется семейная гиперхолестеринемия или ранние сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой или второй степени или
- присутствуют два или более других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению препарата липримар подтверждено на основе исследований:

Плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 187 ребят после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет. Пациенты, получавшие лечения липримар в дозе 10 мг или 20 мг ежедневно, имели в целом образный профиль нежелательных реакций таковому у пациентов, получавших плацебо. В этом узком контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния препарата на рост или половое созревание мальчиков или на продолжительность менструального цикла у девушек.

Трехлетнее открытое неконтролируемое исследование с участием 163 детей в возрасте от 10 до 15 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, для которых подбирали дозу для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП <130 мг/дл (3,36 ммоль/л). Безопасность и эффективность применения препарата липримар при снижении холестерина ЛПНП, как правило, соответствуют

показателям, которые наблюдались у взрослых пациентов, несмотря на ограничения плана неконтролируемого исследования.

Необходима консультация девушек после начала менструаций по контрацепции, если это уместно для пациента.

Долгосрочной эффективности терапии препаратом липримар, начатой в детстве для уменьшения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте, не установлено.

Безопасность и эффективность терапии препаратом липримар не установлена для детей до 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Клиническая эффективность препарата в дозах до 80 мг/сут в течение 1 года была оценена в неконтролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в который были включены 8 детей.

Передозировка

Специфического лечения передозировки препаратом липримар нет. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и при необходимости применять поддерживающие меры. Из-за высокой степени связывания препарата с белками плазмы не следует ожидать значительного усиления клиренса препарата липримар с помощью гемодиализа.

Побочные реакции

В связи с тем, что клинические исследования проводятся в условиях, которые колеблются в широких пределах, частоту возникновения нежелательных реакций, наблюдаемых во время клинических исследований лекарственного средства, нельзя напрямую сравнивать с показателями, полученными в ходе клинических исследований другого препарата, и они могут не отражать показатели частоты наблюдается в клинической практике.

В базе данных плацебо-контролируемого клинического исследования препарата липримар среди 16066 пациентов (8755 получали липримар и 7311 получали плацебо; возрастной диапазон 10-93 года, 39% женщин, 91% европеоидной расы, 3% негроидной расы, 2% монголоидной расы, 4% другие) с медианой лечения, составила 53 недели, 9,7% пациентов, получавших липримар, и 9,5% пациентов, получавших плацебо, прекратили применение препарата через нежелательные реакции, независимо от причинной связи с препаратом. Пять наиболее

распространенных нежелательных реакций у пациентов, получавших лечение препаратом липримар, которые приводили к отмене препарата и случались с частотой, выше, чем в группе плацебо, были: миалгия (0,7%), диарея (0,5%), тошнота (0,4%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (0,4%) и печеночных ферментов (0,4%).

У пациентов, получавших лечение препаратом липримар в плацебо-контролируемых исследованиях (n = 8755), чаще всего наблюдались такие побочные реакции (частота случаев 2% или более и выше, чем в группе плацебо), независимо от причинной связи: назофарингит (8,3%), артралгия (6,9%), диарея (6,8%), боль в конечностях (6,0%) и инфекция мочевыводящих путей (5,7%).

В таблице 4 суммируется частота клинических нежелательных реакций, независимо от причинной связи, зарегистрированных у 2% пациентов или более и с частотой, выше, чем в группе плацебо у пациентов, получавших лечение препаратом липримар (n = 8755), по данным 17 плацебо-контролируемых исследований.

Клинические нежелательные реакции, возникавшие у 2% пациентов и более, получавших лечение любой дозой препарата липримар, и с частотой, выше, чем в группе плацебо, независимо от причинной связи (% пациентов).

Нежелательная реакция *	Любая доза N = 8755	10 мг N=3908	20 мг N=188	40 мг N=604	80 мг N=4055	Плацебо N=7311
Назофарингит	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
Артралгия	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Диарея	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Боль в конечностях	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Инфекция мочевыводящих путей	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
Диспепсия	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
Тошнота	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Мышечно-скелетные боли	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Мышечные спазмы	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
Миалгия	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Бессонница	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9

Фаринголарингеальная боль	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

* Нежелательная реакция> 2% в любой дозе более, чем в группе плацебо

К другим нежелательным реакциям, о которых сообщалось во время плацебо-контролируемых исследований, относятся:

- *общие нарушения*: недомогание, пирексия;
- *со стороны пищеварительной системы:* желудочно-кишечный дискомфорт, отрыжка, метеоризм, гепатит, холестаз;
- *со стороны костно-мышечной системы:* мышечно-скелетные боли, повышенная утомляемость мышц, боль в шее, опухание суставов, тендинопатия (иногда затруднена разрывом сухожилия);
- *со стороны метаболизма и питания:* повышение трансаминаз, отклонения от нормы функциональных проб печени, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение активности КФК, гипергликемия;
- *со стороны нервной системы:* кошмарные сновидения;
- *со стороны дыхательной системы*: носовое кровотечение;
- *со стороны кожи и ее придатков:* крапивница;
- *со стороны органов зрения:* нечеткость зрения, нарушение зрения;
- *со стороны органов слуха и равновесия:* шум в ушах;
- *со стороны мочеполовой системы:* лейкоцитоурия;
- *со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* гинекомастия.

Частоту возникновения побочных реакций определяли следующим образом: часто (> 1/100, <1/10); нечасто (> 1/1000, <1/100) редкие (> 1/10000, <1/1000); очень редкие (<1/10000).

Нарушение функции нервной системы: часто головная боль нечасто: головокружение, парестезии, гипестезия, дисгевзия, амнезия, редки: периферические нейропатии.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта: часто запор нечасто панкреатит, рвота.

Нарушение функции опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто боль в суставах, боль в спине, редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз.

Общие нарушения: нечасто астения, боль в груди, периферические отеки, утомляемость.

Нарушение метаболизма и питания: нечасто гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Нарушение функции печени и желчного пузыря: чрезвычайно редки: печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и соединительной ткани: нечасто: кожная сыпь, зуд, алопеция, редкие - ангионевротический отек, буллезный дерматит (в том числе мультиформная эритема), синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Расстройства дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: боль в горле и гортани.

Расстройства системы крови и лимфатической системы: редкие: тромбоцитопения.

Расстройства иммунной системы: часто аллергические реакции чрезвычайно, редкие: анафилаксия.

Расстройства органов зрения: нечасто затуманивание зрения.

Изменения результатов лабораторных анализов: часто отклонения результатов функциональных проб печени, повышение активности КФК крови нечасто положительный результат анализа на содержание лейкоцитов в моче.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение активности трансаминаз сыворотки крови. Эти изменения обычно были слабо выраженными, временными и не нуждались вмешательства или лечения. Клинически значимое повышение активности трансаминаз сыворотки крови (превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза) наблюдали в 0,8% пациентов, принимавших аторвастатин. Это повышение должно иметь дозозависимый характер и было обратимым у всех пациентов.

У 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдали повышение активности КФК сыворотки крови, что более чем в 3 раза превышала верхнюю границу нормы. Это совпадает с наблюдениями при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ходе клинических исследований. В 0,4% пациентов, получавших аторвастатин, наблюдались уровни, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз.

Побочные реакции, которые возникли во время клинических исследований: инфекция мочевых путей, сахарный диабет, инсульт.

В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), которое включало 10305 участников (возрастной диапазон 40-80 лет, 19% женщин; 94,6% представителей европеоидной расы, 2,6% представителей негроидной расы, 1,5% юго азиатского происхождения и 1,3% смешанного происхождения/других), получавших лечение препаратом Липримар в дозе 10 мг ежедневно (n = 5168) или плацебо (n = 5137), профиль безопасности и переносимости препарата у пациентов, получавших липримар был сравним с таковым в группе плацебо в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 3,3 года.

В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), которое включало 2838 пациентов (в возрастном диапазоне 39-77 лет, 32% женщин; 94,3% представителей европеоидной расы, 2,4% южно-азиатского происхождения, 2,3% афро карибского происхождения и 1% других) с сахарным диабетом II типа, получавших лечение препаратом Липримар в дозе 10 мг в сутки (n = 1428) или плацебо (n = 1410), не наблюдалось никакой разницы в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами лечения в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 3,9 года. Ни о каких случаях рабдомиолиза не сообщалось.

В исследовании TNT (Treating to New Targets Study), которое включало 10001 пациента (возрастной диапазон 29-78 лет, 19% женщин; 94,1% представителей европеоидной расы, 2,9% представителей негроидной расы, 1,0% представителей монголоидной расы и 2,0% других) с клинически выраженной ишемической болезнью сердца, получавших липримар в дозе 10 мг в сутки (n = 5006) или липримар в дозе 80 мг в сутки (n = 4995), наблюдались более серьезные нежелательные реакции и случаи отмены препарата из-за побочных реакций в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина (92, 1,8%; 497, 9,9% соответственно) по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы препарата (69, 1,4%; 404, 8,1% соответственно), в течение периода

последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,9 года. Устойчивые повышение уровня трансаминаз (в 3 раза или более выше верхней границы нормы, дважды в течение 4-10 дней) наблюдались у 62 (1,3%) лиц, получавших аторвастатин в дозе 80 мг и у 9 (0,2%) человек, получавших аторвастатин в дозе 10 мг. Повышение уровней УК (в 10 раз или более выше верхней границы нормального диапазона) были в целом низкими, но были выше в группе пациентов, получавших высокие дозы аторвастатина (13, 0,3%) по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы аторвастатина (6, 0,1%).

В исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering Study), которое включало 8888 пациентов (в возрастном диапазоне 26-80 лет, 19% женщин; 99,3% представителей европеоидной расы, 0,4% представителей монголоидной расы, 0, 3% представителей негроидной расы и 0,04% других), которые получали липримар в дозе 80 мг/сут (n = 4439) или симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки (n = 4449), не наблюдалось никакого отличия в общей частоте нежелательных реакций или серьезных нежелательных реакций между группами лечения в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,8 года.

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), которое включало 4731 пациента (возрастной диапазон 21-92 года, 40% женщин; 93,3% представителей европеоидной расы, 3,0% представителей негроидной расы, 0,6% представителей монголоидной расы и 3,1% других) без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (TIA) в течение предыдущих 6 месяцев, которые получали липримар в дозе 80 мг (n = 2365) или плацебо (n = 2366), в течение периода последующего наблюдения с медианой продолжительности 4,9 года наблюдалась высокая частота случаев стойкого повышения уровня печеночных трансаминаз (в 3 раза или более выше верхней границы нормы дважды за 4-10 дней) в группе пациентов, получавших аторвастатин (0,9%) по сравнению с группой плацебо (0,1%). Случаи повышения уровня КФК (в 10 раз выше верхней границы нормы) были редкими, но наблюдались чаще в группе пациентов, получавших аторвастатин (0,1%), чем в группе плацебо (0,0%). Сахарный диабет был зарегистрирован как нежелательная реакция у 144 пациентов (6,1%) группы, получавшей аторвастатин, и у 89 пациентов (3,8%) в группе плацебо (см. Раздел «Особенности применения»).

При post-hoc анализе показано, что липримар в дозе 80 мг уменьшал частоту ишемического инсульта (218 из 2365, 9,2%, против 274 из 2366, 11,6%) и повышал частоту случаев геморрагического инсульта (55 из 2365, 2, 3%, против

33 из 2366, 1,4%) по сравнению с плацебо. Частота случаев летального геморрагического инсульта была подобной между группами (17 случаев в группе препарата липримар по сравнению с 18 случаями в группе плацебо). Частота случаев нелетального геморрагического инсульта была значительно выше в группе пациентов, получавших аторвастатин (38 случаев нелетального геморрагического инсульта) по сравнению с группой плацебо (16 случаев нелетального геморрагического инсульта). Оказалось, что пациенты, которые вступили в исследования с геморрагическим инсультом в анамнезе, получили повышенный риск геморрагического инсульта (7 (16%) липримар против 2 (4%) плацебо).

Значимых различий между группами лечения по летальности по всем причинам не наблюдалось: 216 (9,1%) в группе, получавшей липримар в дозе 80 мг/сут, против 211 (8,9%) в группе плацебо. Часть пациентов, умерших из-за сердечно-сосудистую патологию, была численно меньше в группе пациентов, получавших липримар в дозе 80 мг (3,3%), чем в группе плацебо (4,1%). Часть пациентов, умерли не из-за сердечно-сосудистую патологию, была численно больше в группе пациентов, получавших липримар в дозе 80 мг (5,0%), чем в группе плацебо (4,0%).

Побочные реакции при клинических исследований применения препарата липримар у детей

Во время 26-недельного контролируемого исследования у ребят и у девушек после начала менструаций с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (в возрасте от 10 до 17 лет) (n = 140, 31% - женского пола; 92% - представители европеоидной расы, 1,6% - представители негроидной расы, 1,6% - представители монголоидной расы и 4,8% - представители других этнических групп) профиль безопасности и переносимости препарата липримар в дозе от 10 мг до 20 мг в сутки в дополнение к диете для снижения общего холестерина, уровня холестерина ЛПНП и уровня аполипопротеина В был в целом подобным профилю плацебо.

Опыт пострегистрационных применения препарата.

В течение пострегистрационного применения препарата липримар были обнаружены нижеприведенные побочные реакции. Поскольку об этих реакции сообщается на добровольной основе от популяции неизвестной численности, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением препарата.

К нежелательным реакциям, связанными с лечением липримаром, зарегистрированных после выхода препарата на рынок независимо от оценки причинно-следственной связи, относятся: анафилаксия, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в том числе экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), рабдомиолиз, миозит, повышенная утомляемость, разрыв сухожилия, летальная и нелетальная печеночная недостаточность, головокружение, депрессия, периферическая нейропатия, панкреатит и интерстициальная болезнь легких.

Поступали редкие сообщения о случаях иммунологически опосредованной некротизирующей миопатии, связанной с применением статинов (см. Раздел «Особенности применения»).

Поступали редкие пострегистрационных сообщение про когнитивные расстройства (такие как потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Эти когнитивные расстройства были зарегистрированы при применении всех статинов. В общем они не относились к категории серьезных нежелательных реакций и были обратимыми после прекращения приема статинов, имели разное время до начала проявления (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения (медиана продолжительности составляла 3 недели).

При применении некоторых статинов были описаны такие нежелательные явления: расстройство половой функции; исключительные случаи интерстициальной болезни легких, особенно во время длительного лечения.

Во время постмаркетинговых наблюдений сообщалось про нижеприведенные побочные реакции.

Нарушение функции кровеносной и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Нарушение функции иммунной системы: аллергические реакции, анафилактический шок (в том числе анафилактический шок).

Нарушение метаболизма и питания: увеличение массы тела.

Нарушение функции нервной системы: головная боль, гипестезия, дисгевзия.

Желудочно-кишечного тракта: боли в животе.

Нарушение функции органов слуха и равновесия: шум в ушах.

Кожа и подкожная ткань: крапивница.

Нарушение функции опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: артралгия, боль в спине.

Общие нарушения: боль в груди, периферический отек, недомогание, усталость.

Изменения результатов лабораторных анализов: повышение активности аланин-аминотрансферазы, повышение активности КФК крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Специальные условия хранения не требуются. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Менюфекчуринг Шпрехензидуева ГмбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бетрибштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.