Анвистат



Код АТХ:

- C10AA05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Аторвастатин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета, продолговатой формы, с риской на одной стороне.

	1 таб.
аторвастатина кальция тригидрат	10.823 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, лактозы моногидрат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е171).

7 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета, продолговатой формы, с риской на одной стороне.

	1 таб.
аторвастатина кальция тригидрат	21.646 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, лактозы моногидрат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е171).

7 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета, продолговатой формы, с риской на одной стороне.

	1 таб.
аторвастатина кальция тригидрат	43.293 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, лактозы моногидрат, магния

стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е171).

7 шт. - упаковки безъячейковые контурные (2) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки безъячейковые контурные (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Синтетический гиполипидемический препарат. Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы - фермента, определяющего предельную скорость биосинтеза холестерина, ответственного за превращение 3-гидрокси-3-метил-глютарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник стеролов, включая холестерин.

В печени триглицериды и холестерин включаются в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Из ЛПОНП образуются липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые катаболизируются преимущественно посредством взаимодействия с высокоаффинными рецепторами ЛПНП.

Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеидов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина в печени, а также за счет увеличения количества "печеночных" рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, увеличивающего захват и катаболизацию ЛПНП.

Аторвастатин снижает продукцию ЛПНП и количество частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает выраженное и стойкое повышение активности рецепторов ЛПНП в сочетании с благоприятными изменениями качества циркулирующих частиц ЛПНП.

Дозозависимо снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Исследования соотношения дозы и реакции показали, что аторвастатин снижает уровень общего холестерина (на 30-46%), холестерина ЛПНП (на 41-61%), аполипопротеина В (на 34-50%) и триглицеридов (на 14-33%), одновременно вызывая, в той или иной степени, возрастание уровней холестерина-ЛПВП и аполипопротеина А. Эти результаты оказались аналогичными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

В связи со снижением уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В уменьшается риск сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, уменьшается риск смерти. Исследования воздействия аторвастатина на смертность и заболеваемость пока еще не завершены.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Абсорбция - высокая. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч. Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

Биодоступность - 12%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при первом прохождении через печень.

Средний V_d - 381 л, связь с белками плазмы крови - 98 %.

Метаболизм

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов CYP 3A4, CYP 3A5 и CYP 3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение

Выводится с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). $T_{1/2}$ - 14 ч. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20-30 ч благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не выводится в ходе гемодиализа.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{max} у женщин выше на 20%, а AUC - ниже на 10 %.

C_{max} у больных алкогольным циррозом печени в 16 раз, а AUC - в 11 раз выше нормы.

Показания к применению:

— в сочетании с диетой для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения уровня холестерина-ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредриксону).

— в сочетании с диетой для лечения больных с повышенными сывороточными уровнями триглицеридов (тип IV по Фредриксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;

— для снижения уровней общего холестерина и холестерина-ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными.

Относится к болезням:

- Гиперхолестеринемия
- Холера

Противопоказания:

— активные заболевания печени или повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза;

— печеночная недостаточность (степень тяжести А и В по классификации Чайлд-Пью);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; при указаниях в анамнезе на заболевание печени.

Способ применения и дозы:

Принимают внутрь в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом терапии препаратом Анвистат следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диетотерапии, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также лечением основного заболевания.

До начала применения препарата пациент должен быть переведен на стандартную диету, снижающую уровень холестерина, и должен продолжать соблюдение этой диеты в период лечения препаратом.

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз/сут. Суточная доза препарата варьирует от 10 до 80 мг. Дозу следует подбирать индивидуально с учетом исходного уровня холестерина-ЛПНП, цели терапии и реакции пациента на лечение. Максимальная суточная доза препарата - 80 мг при приеме 1 раз/сут. В начале и/или во время повышения дозы препарата необходимо каждые 2-4 недели контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

С интервалами не менее 4 недель следует осуществлять коррекцию дозы.

Для пациентов с установленной ИБС и других пациентов, имеющих высокий риск коронарных приступов, рекомендуется постановка следующих целей коррекции уровней липидов: холестерин-ЛПНП менее 3.0 ммоль/л (или менее 115 мг/дл) и общий холестерин менее 5.0 ммоль/л (или менее 190 мг/дл).

При *первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) гиперлипидемии* необходимый контроль уровней липидов у большинства пациентов обеспечивается приемом 10 мг препарата 1 раз/сут. Терапевтический эффект наблюдается в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4 недель.

При *гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии* лечение пациентов следует начинать с назначения 10 мг/сут. Осуществляя индивидуальную коррекцию дозы каждые 4 недели, следует довести ее до 40 мг/сут. После этого можно увеличивать дозу до максимального уровня, равного 80 мг/сут, или применять комбинированное назначение 40 мг препарата Анвистат и секвестранта желчных кислот.

При *гомозиготной семейной гиперхолестеринемии* назначают в дозе 80 мг 1 раз/сут.

Какой-либо коррекции дозы у **пациентов с почечной недостаточностью** не требуется, т.к. нарушения функции почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения Хс-ЛПНП при терапии препаратом Анвистат.

При **печеночной недостаточности** дозы необходимо снижать под постоянном контролем активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ).

При использовании препарата у **пожилых пациентов** различий в безопасности, эффективности или достижении цели гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось, коррекции дозы не требуется.

При необходимости совместного применения с циклоспорином доза препарата Анвистат не должна превышать 10 мг.

Побочное действие:

Наиболее часто (≥1%)

Со стороны ЦНС: бессонница, головная боль, астенический синдром.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Менее часто (<1%)

Со стороны ЦНС: недомогание, головокружение, амнезия, парестезии, периферическая невропатия, гипестезия.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, анорексия, гепатит, панкреатит, холестатитческая желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: боль в спине, судороги мышц, миозит, миопатия, миалгия, артралгия, рабдомиолиз.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, сыпь, анафилактические реакции, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: гипо- или гипергликемия, повышение активности сывороточной КФК.

Прочие: импотенция, периферические отеки, увеличение массы тела, боль в груди, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, повышенная утомляемость.

Передозировка:

Лечение: специфического антидота нет; проводят симптоматическую и поддерживающую терапию по мере необходимости. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Гемодиализ неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Анвистат противопоказан к применению при беременности. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, и пациентка информирована о возможном риске лечения для плода.

Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания. Неизвестно, выводится ли препарат с грудным молоком. Учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Риск миопатии при лечении ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивается при их использовании в сочетании с циклоспорином, фибратами, макролидными антибиотиками (включая эритромицин, кларитромицин), азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах. В некоторых редких случаях данные сочетания вызывают рабдомиолиз, сопровождающийся почечной недостаточностью в связи с миоглобинурией. В связи с этим, необходима тщательная оценка соотношения рисков и пользы комбинированного лечения.

Метаболизм аторвастатина осуществляется при участии изофермента CYP3A4. При использовании аторвастатина в сочетании с ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, циклоспорином, макролидными антибиотиками, например, эритромицином и кларитромицином, нефазодоном, азольными противогрибковыми препаратами, например, итраконазолом, и ингибиторами ВИЧ-протеазы) могут возникать лекарственные взаимодействия. При комбинированном использовании препаратов могут отмечаться повышенные концентрации аторвастатина в плазме крови. В связи с этим, следует проявлять особую осторожность при использовании аторвастатина в сочетании с вышеупомянутыми средствами.

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами для Р-гликопротеина. Ингибиторы Р-гликопротеина (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина.

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза/сут) или кларитромицина (500 мг 2 раза/сут), которые ингибируют изофермент CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

При одновременном применении аторвастатина (10 мг 1 раз/сут) и азитромицина (500 мг 1 раз/сут) концентрация аторвастатина в плазме крови не менялась.

При комбинированном применении аторвастатина в дозе 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут было выявлено увеличение AUC до уровня, превысившего норму в 3 раза.

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождалось увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови (при одновременном применении с эритромицином C_{max} аторвастатина увеличивается на 40%).

Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Грейпфрутовый сок содержит не менее одного ингредиента, являющегося ингибитором изофермента CYP3A4, и может вызывать увеличение концентрации в плазме тех препаратов, которые метаболизируются изоферментами CYP 3A4. Суточное потребление 240 мл грейпфрутового сока увеличивало AUC аторвастатина на 37% и AUC активного ортогидрокси-метаболита на 20.4%. Потребление большого количества грейпфрутового сока (более 1.2 л/сут в течение 5 дней) увеличивало AUC аторвастатина в 2.5 раза, а AUC активного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатина + его метаболитов) - в 1.3 раза. Потребление больших количеств грейпфрутового сока в период лечения аторвастатином не рекомендуется.

Воздействие лекарственных средств, индуцирующих CYP3A4 (например, рифампицин или эфавиренз), на аторвастатин неизвестно. Взаимодействие с аторвастатином и другими субстратами этого изофермента неизвестно, однако возможность этого взаимодействия следует учитывать при использовании препаратов с низким терапевтическим индексом - в частности, антиаритмических средств III класса, например, амиодарона.

Риск миопатии, вызываемой аторвастатином, может возрастать при сопутствующем применении фибратов. Исследования in vitro свидетельствуют о том, что гемфиброзил может также взаимодействовать с аторвастатином посредством ингибирования его глюкуронирования, что может вызывать повышение концентраций аторвастатина в плазме крови.

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Больные, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

Прием аторвастатина в сочетании с пероральным контрацептивом, содержащем норэтистерон и этинилэстрадиол, вызывало повышение концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Эти повышения концентраций следует учитывать при выборе доз пероральных контрацептивов. При одновременном применении аторвастатина и контрацептива для приема внутрь, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей аторвастатин.

При приеме колестипола в сочетании с аторвастатином было отмечено снижение концентрации аторвастатина в плазме крови примерно на 25%. Однако при комбинированном применении аторвастатина и колестипола воздействие на липиды было более выраженным, чем при использовании каждого из этих препаратов в отдельности.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз/сут и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз/сут концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.

При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений показателей фармакокинетики не выявлено.

При одновременном приеме внутрь аторвастатина и суспензии, содержащей гидроксиды магния и алюминия, концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 35%; однако степень снижения уровня Хс-ЛПНП при этом не менялась.

При приеме аторвастатина в сочетании с варфарином отмечалось небольшое уменьшение протромбинового времени в первые дни приема аторвастатина; однако, в ближайшие 15 дней показатель протромбинового времени возвращался к норме. Тем не менее, в случае совместного применения аторвастатина и варфарина, пациентов следует тщательно наблюдать.

При одновременном применении аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими средствами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома не ожидается.

Исследование комбинированного введения циметидина и аторвастатина не выявило значимого взаимодействия между данными препаратами.

При сочетанном введении 80 мг аторвастатина и 10 мг амлодипина изменений фармакокинетических параметров аторвастатина в равновесном состоянии выявлено не было.

Не отмечено клинически значимого нежелательного взаимодействия аторвастатина и антигипертензивных средств. Исследования взаимодействия со всеми специфическими препаратами не проводились.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом терапии препаратом Анвистат больному необходимо назначить стандартную гипохолестериновую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей, отражающих функцию печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6 недель, через 12 недель после начала приема препарата и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 месяцев. Повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии препаратом. Пациенты, у которых отмечается повышение активности ферментов, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов в норму. В случае стойкого повышения активности АЛТ или АСТ до уровня, превышающего более чем в 3 раза верхний ВГН, рекомендуется снизить дозу препарата или прекратить лечение.

Анвистат следует применять с осторожностью у больных, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих заболевание печени. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза служит противопоказанием к назначению препарата. Лечение препаратом, как и другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию. Диагноз миопатии (боль и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует обсуждать у больных с распространенными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК.

Больных необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить врачу о появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Терапию препаратом следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах или азольных противогрибковых средств. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Аторвастатин биотрансформируется под действием изофермента CYP3A4.

Назначая препарат Анвистат в комбинации с фибратами, эритромицином, иммуносупрессивными средствами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах, следует тщательно

взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать больных с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

При применении препарата Анвистат, как и других средств этого класса, описаны случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Терапию препаратом следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, серьезная операция, травма, тяжелые обменные, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о неблагоприятном влиянии препарата на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

При нарушениях функции почек

Коррекции дозы у **пациентов с почечной недостаточностью** не требуется.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при активных заболеваниях печени или повышении активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза; при печеночной недостаточности (степень тяжести А и В по классификации Чайлд-Пью).

С *осторожностью* следует применять при указаниях в анамнезе на заболевание печени.

Применение в пожилом возрасте

При использовании препарата у **пожилых пациентов** различий в безопасности, эффективности или достижении цели гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось, коррекции дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат проитивопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

Список Б.Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Anvistat