Липримар



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 цвета, эллиптические, с гравировкой "10" на одной стороне и "PD 155" - на другой; на изломе - ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	10.85 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 33 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 60 мг, лактозы моногидрат - 32.8 мг, кроскармеллоза натрия - 9 мг, полисорбат 80 - 0.6 мг, гипролоза - 3 мг, магния стеарат - 0.75 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза - 66.12%, полиэтиленгликоль - 18.9%, титана диоксид - 13.08%, тальк - 1.9%) - 4.47 мг, эмульсия симетикона (симетикон - 30%, эмульгатор стеариновый - 0.075%, сорбиновая кислота, вода) - 0.03 мг, воск канделила - 0.08 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "20" на одной стороне и "PD 156" - на другой; на изломе - ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	21.69 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 66 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 120 мг, лактозы

моногидрат - 65.61 мг, кроскармеллоза натрия - 18 мг, полисорбат 80 - 1.2 мг, гипролоза - 6 мг, магния стеарат - 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза - 66.12%, полиэтиленгликоль - 18.9%, титана диоксид - 13.08%, тальк - 1.9%) - 8.94 мг, эмульсия симетикона (симетикон - 30%, эмульгатор стеариновый - 0.075%, сорбиновая кислота, вода) - 0.06 мг, воск канделила - 0.16 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "40" на одной стороне и "PD 157" - на другой; на изломе - ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	43.38 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 132 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 240 мг, лактозы моногидрат - 131.22 мг, кроскармеллоза натрия - 36 мг, полисорбат 80 - 2.4 мг, гипролоза - 12 мг, магния стеарат - 3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза - 66.12%, полиэтиленгликоль - 18.9%, титана диоксид - 13.08%, тальк - 1.9%) - 17.88 мг, эмульсия симетикона (симетикон - 30%, эмульгатор стеариновый - 0.075%, сорбиновая кислота, вода) - 0.12 мг, воск канделила - 0.32 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "80" на одной стороне и "PD 158" - на другой; на изломе - ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	86.76 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	80 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 264 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 480 мг, лактозы моногидрат - 262.44 мг, кроскармеллоза натрия - 72 мг, полисорбат 80 - 4.8 мг, гипролоза - 24 мг, магния стеарат - 6 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза - 66.12%, полиэтиленгликоль - 18.9%, титана диоксид - 13.08%, тальк - 1.9%) - 35.76 мг, эмульсия симетикона (симетикон - 30%, эмульгатор стеариновый - 0.075%, сорбиновая кислота, вода) - 0.24 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Синтетический гиполипидемический препарат. Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает содержание в плазме крови общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также содержание Хс-ЛПОНП и ТГ, вызывает неустойчивое повышение уровня Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеидов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование Хс-ЛПНП и число частиц ЛПНП. Вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов, в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц. Снижает уровень Хс-ЛПНП у больных гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах 10-80 мг снижает уровень общего холестерина на 30-46%, Хс-ЛПНП - на 41-61%, апо-В - на 34-50% и ТГ - на 14-33%. Результаты лечения сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в т.ч. у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает уровень общего холестерина, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает уровень Хс-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией снижает содержание холестерина липопротеинов промежуточной плотности.

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения уровня Хс-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг), по сравнению с исходным показателем составляет 5.1-8.7% и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29-44% и 37-55% соответственно.

Липримар в дозе 80 мг достоверно снижает риск ишемических осложнений и показателя смертности на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, - на 26%. У пациентов с различными исходными уровнями Хс-ЛПНП Липримар вызывает снижение риска ишемических осложнений и смерти (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов в возрасте младше и старше 65 лет).

Снижение содержания в плазме крови Хс-ЛПНП лучше коррелирует с дозой препарата, чем с его концентрацией в плазме крови.

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В Англо-Скандинавском исследовании сердечно-сосудистых осложнений, липидоснижающая ветвь (ASCOT-LLA), влияния аторвастатина на смертельные и несмертельные исходы ИБС установлено, что эффект терапии аторвастатином в дозе 10 мг существенно превышал эффект применения плацебо, в связи с чем было принято решение о досрочном прекращении исследования через 3.3 года вместо предполагаемых 5 лет.

Аторвастатин достоверно снижал развитие следующих осложнений:

Осложнения	Снижение риска
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	36%
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20%
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26%

Существенного снижения показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин не отмечалось, хотя наблюдались положительные тенденции.

Сахарный диабет

В объединенном исследовании влияния аторвастатина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (CARDS) на смертельные и несмертельные исходы сердечно-сосудистых заболеваний показано, что терапия аторвастатином вне зависимости от пола, возраста пациента или исходного уровня Хс-ЛПНП снижала риск развития следующих сердечно-сосудистых осложнений:

Осложнения	Снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, скрытый инфаркт миокарда, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, подкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, реваскуляризация, инсульт)	37%
Инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, скрытый инфаркт миокарда)	42%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48%

Атеросклероз

В исследовании обратного развития коронарного атеросклероза при интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL) аторвастатином в дозе 80 мг у пациентов с ИБС установлено, что среднее уменьшение общего объема атеромы (первичный критерий эффективности) с начала исследования составило 0.4%.

Рецидивирующий инсульт

В программе интенсивного снижения уровня холестерина (SPARCL) было установлено, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут уменьшал риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку без ИБС в анамнезе на 15%, по сравнению с плацебо. При этом значительно снижался риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечалась во всех группах кроме той, куда вошли пациенты с первичным или рецидивирующим геморрагическим инсультом (7 в группе аторвастатина против 2 в группе плацебо).

Геморрагический инсульт

У пациентов, получавших терапию аторвастатином в дозе 80 мг, частота развития геморрагического или ишемического инсульта (265 против 311) или ИБС (123 против 204) была меньше, чем в контрольной группе.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В трактовке к Новому Целевому Исследованию (TNT) сравнивали влияние аторвастатина в дозах 80 мг/сут и 10 мг/сут на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с клинически подтвержденной ИБС.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижал развитие следующих осложнений:

Осложнения	**Аторвастатин 80 мг**
Первичная конечная точка	
Первое важное сердечно-сосудистое осложнение (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	8.7%
Инфаркт миокарда нефатальный, не связанный с процедурой	4.9%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	2.3%
Вторичная конечная точка	
Первая госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности	2.4%
Первое шунтирование коронарной артерии или другие процедуры реваскуляризации	13.4%
Первая документированная стенокардия	10.9%

Фармакокинетика

Всасывание

Аторвастатин быстро абсорбируется после приема внутрь; C_{max} достигается через 1-2 ч. Степень абсорбции и концентрации аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и/или при "первом прохождении" через печень. Пища снижает скорость и степень абсорбции примерно на 25% и 9% соответственно (о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме ниже (C_{max} и AUC примерно на 30%), чем после приема в утренние часы, снижение Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний V_d аторвастатина составляет около 381 л. Связывание аторвастатина с белками плазмы - не менее 98%. Отношение содержания аторвастатина в эритроцитах/плазме крови составляет около 0.25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы обусловлено активностью циркулирующих метаболитов. Результаты исследований in vitro дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 играет важную роль в метаболизме аторвастатина. Это подтверждается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови человека при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования in vitro также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который

метаболизируется главным образом изоферментом CYP3A4; в связи с этим существенное влияние аторвастатина на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно.

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). $T_{1/2}$ составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживают менее 2% дозы аторвастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация аторвастатина в плазме крови у пациентов в возрасте старше 65 лет выше (C_{max} примерно на 40%, AUC примерно на 30%), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии у пациентов пожилого возраста в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

Исследования фармакокинетики препарата у детей не проводились.

Концентрации аторвастатина в плазме у женщин отличаются (C_{max} примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже) от таковых у мужчин.

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его действие на показатели липидного обмена. В связи с этим изменения дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы.

Концентрации аторвастатина значительно повышаются (C_{max} и AUC примерно в 16 и 11 раз соответственно) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Показания к применению:

— первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона);

— комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона);

— дисбеталипопротеинемия (тип III по классификации Фредриксона) (в качестве дополнения к диете);

— семейная эндогенная гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), резистентная к диете;

— гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;

— первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития - возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;

— вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Гипертриглицеридемия
- Гиперхолестеринемия
- Инсульт
- Миокардит
- Никотиновая зависимость
- Сахарный диабет
- Стенокардия
- Холера

Противопоказания:

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

— возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности для данной возрастной группы);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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

Способ применения и дозы:

Перед началом лечения препаратом Липримар следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также лечением основного заболевания.

При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения.

Препарат принимают внутрь в любое время суток независимо от приема пищи.

Доза препарата варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз/сут, подбор дозы следует проводить с учетом исходного содержания Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. Максимальная доза - 80 мг 1 раз/сут.

В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар необходимо каждые 2-4 недели контролировать содержание липидов в плазме и соответствующим образом корректировать дозу.

При *первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) гиперлипидемии* для большинства пациентов доза Липримара составляет 10 мг 1 раз/сут. Терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4 недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

При *гомозиготной семейной гиперхолестеринемии* препарат назначают в дозе 80 мг 1 раз/сут (снижение уровня Хс-ЛПНП на 18-45%).

При **печеночной недостаточности** дозу препарата Липримар необходимо снижать под постоянным контролем активности АСТ и АЛТ.

Нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания Хс-ЛПНП при применении Липримара, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

При применении препарата у **пациентов пожилого возраста** различий в эффективности и безопасности по сравнению с общей популяцией не обнаружено, и коррекция дозы не требуется.

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

Рекомендации для определения цели лечения

А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину NCEP, США

Категория риска	**Целевое содержание Хс-ЛПНП (мг/дл)**	**Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется изменение образа жизни (мг/дл)**	**Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется фармакотерапия (мг/дл)**
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129 возможна фармакотерапия)[1]
более 2 факторов риска (10-летний риск ≤ 20%)	<130	≥130	10-летний риск 10-20%: ≥130 10-летний риск <10%: ≥160
0-1 фактор риска[2]	<160	≥160	≥190 (160-189: назначают препарат, снижающий содержание Хс-ЛПНП)

[1] Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих содержание Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его содержания до уровня <100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, такие как никотиновая кислота и фибраты. Врач может также отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

[2] При отсутствии факторов риска или наличии только 1 фактора риска практически у всех людей 10-летний риск <10%, поэтому его оценка не требуется.

Если достигнуто целевое содержание Хс-ЛПНП, а содержание ТГ сохраняется ≥200 мг/дл, то вторичная цель терапии - снижение содержания холестерина, исключая Хс-ЛПВП (общий Хс минус Хс-ЛПВП) , до уровня, превышающего целевое содержание Хс-ЛПНП на 30 мг/дл в каждой категории риска.

Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение содержания Хс-ЛПНП <3 ммоль/л (или <115 мг/дл) и общего Хс <5 ммоль/л (или <190 мг/дл).

Побочное действие:

Липримар обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, как правило, легкие и преходящие.

Наиболее частые побочные реакции (≥1%)

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

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

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Менее частые побочные реакции (≤1%)

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

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

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

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

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, гипергликемия, повышение уровня сывороточной КФК.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения.

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

Передозировка:

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую терапию. Аторвастатин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, поэтому гемодиализ неэффективен. Специфического антидота нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Липримар противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Липримар можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, а пациентка информирована о возможном риске для плода во время лечения.

Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Риск миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых препаратов производных азола и никотиновой кислоты в гиполипидемических дозах.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение Липримара с ингибиторами данного изофермента может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1

Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Так, совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5.2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7.7 раза.

Эритромицин/кларитромицин

При одновременном применении Липримара и эритромицина (по 500 мг 4 раза/сут) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза/сут), которые ингибируют CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (при одновременном применении с эритромицином C_{max} аторвастатина увеличивается на 40%).

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение Липримара с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазем

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

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия Липримара с циметидином не обнаружено.

Итраконазол

Одновременное применение Липримара в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг проводило к увеличению значения AUC аторвастатина.

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1.2 л/сут) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови.

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4

Совместное применение препарата Липримар с индукторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например, эфавирензом или рифампицином) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента цитохрома CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Антациды

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

Феназон

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

Колестипол

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме снижалась примерно на 25%. Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата по отдельности.

Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и Липримара в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с Липримаром в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациентам, получающим дигоксин в сочетании с Липримаром, требуется клинический контроль.

Азитромицин

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

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении Липримара и перорального контрацептива, 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 Липримар.

Терфенадин

Липримар при одновременном применении не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику терфенадина.

Варфарин

Симптомов клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Амлодипин

При одновременном применении Липримара в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях Липримар применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами, которые назначали в качестве заместительной терапии; симптомов клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено. Исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Особые указания и меры предосторожности:

Действие на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств того же класса, после лечения препаратом Липримар отмечали умеренное (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) повышение сывороточной активности АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточного уровня печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) наблюдалось у 0.7% пациентов, получавших Липримар в клинических исследованиях. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0.2%, 0.2%, 0.6% и 2.3% соответственно. Повышение активности печеночных трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы препарата Липримар, временной или полной отмене препарата активность печеночных трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Липримар в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата или после увеличения дозы, а также во время всего курса лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует исследовать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности печеночных трансаминаз их активность следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Липримар.

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших Липримар, отмечалась миалгия. Диагноз миопатии (боли и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК.

Терапию препаратом Липримар следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты в гиполипидемических дозах (более 1 г) или противогрибковых препаратов (производных азола). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Известно, что изофермент цитохрома CYP3A4 - основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Назначая Липримар в комбинации с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, противогрибковыми препаратами (производными азола) или никотиновой кислотой в гиполипидемических дозах, следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и возможный риск лечения. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в периоды повышения дозы любого препарата. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассмотреть возможность применения указанных препаратов в более низких начальных и поддерживающих дозах. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

При применении препарата Липримар, как и других статинов, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги) терапию препаратом Липримар следует временно прекратить или полностью отменить.

Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии аторвастатина на способность к управлению автотранспортом и занятию потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не имеется.

При нарушениях функции почек

Нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания Хс-ЛПНП при применении Липримара, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

При нарушениях функции печени

Применение препарата противопоказано при активных заболеваниях печени или повышении сывороточной активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза.

При **печеночной недостаточности** дозу препарата Липримар необходимо снижать под постоянным контролем активности АСТ и АЛТ.

С осторожностью следует назначать препарат при указаниях в анамнезе на заболевание печени.

Применение в пожилом возрасте

При применении препарата у **пациентов пожилого возраста** различий в эффективности и безопасности по сравнению с общей популяцией не обнаружено, и коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности для данной возрастной группы).

Условия хранения:

Список Б.Препарат следует хранить в 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/Liprimar