# Инструкция по применению
# Липримар Таблетки 40 мг 100 шт

## Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Пуэрто-Рико
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Аторвастатин
Количество в упаковке: 100
Дозировка действующего вещества: 40 мг




## Описание

Дозировка 40 мг: белые эллиптические таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "40" на одной стороне и "PD 157" на другой стороне.

## Действующее вещество

Аторвастатин

## Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится: Действующее вещество: аторвастатин кальция 43.48 мг (эквивалентно 40 мг аторвастатина). Вспомогательные вещества: кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая (PH-101), лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, полисорбат 80, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), магния стеарат, пленочная оболочка: Опадрай белый YS-1-7040 (содержит гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу), макрогол (полиэтиленгликоль 8000), титана диоксид, тальк), эмульсия симетикона (содержит воду очищенную, симетикон, полисорбат 65, метилцеллюлозу, ПЭГ 8 стеарат, глицерина стеарат, ксантановую камедь, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, серную кислоту), воск травяной (только для таблеток дозировками 10 мг, 20 мг и 40 мг).

## Форма выпуска

Таблетки

**Фармакокинетика**

Всасывание Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (TCmax) в плазме крови составляет 1-2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (Cmax) на 20 % выше, а площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) - на 10 % ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95-99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность - около 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и /или при "первичном прохождении" через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 % и 9 %, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения Cmax 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 крови ниже (Cmax и AUC, примерно, на 30 %), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХС-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат. Распределение Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98 %. Отношение содержания 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 пара- гидроксилированных производных и различных продуктов #-окисления. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований in vitro дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови 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 в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Выведение Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма

(аторвастатин не подвергается выраженной кишечнопеченочной рециркуляции). Период полувыведения (T1/2) 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 часов благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата. Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина. Особые группы пациентов Пожилые пациенты Концентрации аторвастатина в плазме крови у пациентов старше 65 лет выше (Cmax примерно на 40 %, AUC примерно на 30 %), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата, или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено. Дети В 8-недельном открытом исследовании дети (в возрасте 6-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией холестерина-ЛПНП ⩾ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 мг или 10 мг или таблеток, покрытых оболочкой в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки, соответственно. Единственной значительной ковариатой в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов при аллометрическом измерении по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП и ХС. Пол Концентрации аторвастатина в плазме крови у женщин отличаются от аналогичных показателей у мужчин (примерно на 20 % выше для Cmax и на 10 % ниже для AUC). Однако каких-либо клинически значимых различий в действии на липиды между мужчинами и женщинами не наблюдалось. Недостаточность функции почек Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел "Способ применения и дозы"). Исследований применения аторвастатина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови. Недостаточность функции печени Концентрация препарата значительно повышается (Cmax примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел "Противопоказания"). Полиморфизм SLCQ1B1 Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием

транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLCOIBI имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLCOIBI C. 521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.52ITT). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

**Показания**

Гиперхолестеринемия:

**Способ применения и дозы**

Для приема внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Перед начатом лечения препаратом Липримар следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания. При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Липримар составляет 10 мг 1 раз в сутки, терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП на 18-45 %). Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем либо доза может быть увеличена до максимальной - 80 мг в сутки, либо возможно сочетать секвестранты желчных кислот с приемом аторвастатина в дозе 40 мг в сутки. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения

значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии Рекомендуемая начальная доза - 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше. Недостаточность функции печени При недостаточности функции печени дозу препарата Липримар необходимо снижать, при регулярном контроле активности "печеночных" трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Недостаточность функции почек Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП, поэтому коррекции дозы препарата не требуется. Пожилые пациенты Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Липримар у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекции дозы не требуется (см. раздел "Фармакокинетика"). Применение в комбинации с другими лекарственными средствами При необходимости совместного применения с циклоспорином, телапревиром, комбинацией типранавир/ритонавир или глекапревир/пибрентасвир доза препарата Липримар не должна превышать 10 мг/сут. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром совместно с циклоспорином. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия, которые приводят к повышению системной концентрации аторвастатина в плазме крови, также были отмечены с другими ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (лопинавиром/ ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, фосампренавиром, фосампренавиром/ритонавиром и нельфонавиром), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицин, итраконазол и летермовир. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с аторвастатином. Рекомендуется провести соответствующую клиническую оценку и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина (см. разделы "Особые указания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Активное заболевание печени или повышение активности "печеночных" трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы. Беременность. Период грудного вскармливания. Женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции. Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет). Одновременное применение с фузидовой кислотой. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Женщины детородного возраста Женщины детородного возраста во время лечения должны пользоваться соответствующими методами контрацепции (см. раздел "Противопоказания"). Беременность Липримар противопоказан при беременности (см. раздел "Противопоказания"). Безопасность применения во время беременности не была подтверждена. Среди беременных женщин контролируемые клинические исследования с аторвастатином не проводились. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию. При приеме аторвастатина беременной женщиной возможно снижение у плода уровней мевалоната, который является предшественником биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, отмена гиполипидемических лекарственных средств во время беременности оказывает лишь незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной В связи с этим, Липримар не следует назначать беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность, или при подозрении на беременность. Необходимо отменить прием Липримара на время беременности или до установления отсутствия беременности (см. раздел "Противопоказания"). Период грудного вскармливания Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты в грудное молоко у человека. В исследованиях на крысах концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови аналогичны таковым в молоке. По причине развития риска серьезных побочных эффектов, женщины, принимающие Липримар, не должны кормить своих детей грудью (см. раздел "Противопоказания"). Применение Липримара противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел "Противопоказания").

**Побочные действия**

Липримар обычно хорошо переносится, побочные реакции, как правило, легкие и преходящие. Побочные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто - ⩾ 1/100 до< 1/10, нечасто - ⩾ 1/1000 до< 1 /100, редко - ⩾ 1/10000 до< 1/1000, очень редко -< 1/10000, неизвестно - невозможно оценить на основании имеющихся данных. Инфекционные и паразитарные заболевания: Часто - назофарингит. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Редко - тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы: Часто - аллергические реакции. Очень редко - анафилаксия. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: Часто - гипергликемия. Нечасто - гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия. Неизвестно - сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак ⩾ 5,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м2, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе). Нарушения со стороны психики: Нечасто - "кошмарные" сновидения, бессонница. Неизвестно - депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: Часто - головная боль. Нечасто - головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия. Редко - периферическая нейропатия. Неизвестно - потеря или снижение памяти. Нарушения со стороны органа зрения: Нечасто - возникновение "пелены" перед глазами. Редко - нарушения зрения. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: Нечасто - шум в ушах. Очень редко - потеря слуха. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: Часто - боль в горле, носовое кровотечение. Неизвестно - единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто - запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея. Нечасто - рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: Нечасто - гепатит. Редко - холестаз. Очень редко - почечная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Нечасто - крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, алопеция. Редко - ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Часто - миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли. Нечасто - боль в шее, мышечная слабость. Редко - миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия). Неизвестно - иммуноопосредованная некротизирующая миопатия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: Нечасто - импотенция. Очень редко -

гинекомастия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: Нечасто - недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: Часто - отклонение от нормы результатов "печеночных" тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК). Нечасто - лейкоцитурия. Неизвестно - повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbAl). Дети Побочные реакции, связанные с приемом препарата Липримар по количеству не отличались от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции. Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет, которые лечились аторвастатином, имели профиль побочных эффектов, который соответствовал обычно пациенту, получавшему плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами, которые наблюдались независимо от оценки причинно-следственных связей в обеих группах, были инфекции. В ходе 3-летнего исследования для оценки общего созревания и развития, стадии по Таннеру, а также измерения роста и веса, не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание. Профиль безопасности и переносимости у детей и подростков в основном соответствовал известному профилю безопасности аторвастатина у взрослых пациентов. База данных по клинической безопасности также включает в себя данные, полученные от 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин. Из них: 7 пациентов были младше 6 лет, 121 пациент - в возрасте от 6 до 9 лет, и 392 пациента находились в возрасте от 10 до 17 лет. На основании имеющихся данных частота, тип и степень тяжести побочных эффектов у детей схожи с аналогичными показателями у взрослых. При применении отдельных статинов наблюдались следующие нежелательные побочные эффекты:

**Передозировка**

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Липримар нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (более 1 г /сут) или ингибиторов изофермента СУРЗА4/транспортного белка (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств - производных азола)

повышается риск миопатии (см. разделы "Способ применения и дозы", "Особые указания"). Ингибиторы изофермента CYP3A4 Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4. Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к значительному повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы аторвастатина. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и аторвастатина не проводились. Известно, что и амиодарон, и верапамил ингибируют активность изофермента CYP3A4 и одновременное применение этих препаратов с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. В связи с этим рекомендуется снизить максимальную дозу аторвастатина и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора. Гемфиброзил/ фибраты На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, в том числе рабдомиолиз, касающиеся скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций возрастает при одновременном применении фибратов и аторвастатина. В случае если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, то следует применять минимальную эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов. Эзетимиб Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций повышается при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение. Эритромицин/кларитромицин При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента CYP3A4,

наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. разделы "Особые указания" и "Фармакокинетика"). Ингибиторы протеаз Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови. Дилтиазем Совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел "Фармакокинетика"). Циметидин Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено (см. раздел "Фармакокинетика"). Итраконазол Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина (см. раздел "Фармакокинетика"). Грейпфрутовый сок Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел "Фармакокинетика"). Ингибиторы транспортного белка Аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел "Фармакокинетика"). Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг /сут приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 8,7) (см. раздел "Фармакокинетика"). циклоспорин является ингибитором транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (МЛУ1) и белка резистентности рака молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел "Способ применения и дозы"). Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел "Способ применения и дозы"). Совместное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел "Фармакокинетика"). Летермовир является ингибитором транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел "Способ применения и дозы"). Величина опосредованных лекарственных взаимодействий CYP3A и OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром совместно с циклоспорином. Элбасвир и гразопревир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной

железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел "Способ применения и дозы"). Индукторы изофермента CYP3A4 Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента 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 (см. раздел "Фармакокинетика"). Однако влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии. Антациды Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови (изменение AUC: 0,66), однако степень снижения концентрации ХС-ЛПНП при этом не изменялась. Феназон Аторвастатин 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 крови снижалась (изменение AUC: 0,74), однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности. Дигоксин 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 (изменение AUC: 1,15). Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения. Азитромицин При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась. Пероральные контрацептивы При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтистерона (изменение AUC 1,28) и этинилэстрадиола (изменение AUC 1,19). Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин. Терфенадин При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено. Варфарин В клиническом исследовании у пациентов, регулярно получающих терапию варфарином при одновременном

применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки, приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 с в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии аторвастатином у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить также, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы аторвастатина или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия аторвастатином не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами. Колхицин Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность. Амлодипин В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых испытуемых, совместное применение аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг привело к клинически незначимому увеличению концентрации аторвастатина (изменение AUC: 1.18) Фузидовая кислота Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли. Другая сопутствующая терапия В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено, исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились. Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при

одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавир, фосампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир, элбасвир/гразопревир, симепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу атовастатина. Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

**Особые указания**

Влияние на печень Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении препарата Липримар отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности "печеночных" трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности "печеночных" трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших препарат Липримар. 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 терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Липримар или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности "печеночных" трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Липримар (см. раздел "Побочное действие"). Липримар следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность "печеночных" трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Липримар (см. раздел "Противопоказания"). Действие на скелетные мышцы У пациентов, получавших Липримар, отмечалась миалгия (см. раздел "Побочное действие"). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным

повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом Липримар следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии повышался при одновременном применении лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "Фармакокинетика"). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных веществ. Известно, что изофермент CYP3A4 - основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Применяя Липримар в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС, ингибиторами неструктурного белка вирусного гепатита С (NS5A/NS5B), летермовиром или никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел "Способ применения и дозы"). Не рекомендуется одновременное использование аторвастатина и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена аторвастатина. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Зарегистрированы очень редкие сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами (см. раздел "Побочное действие"). ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами, наличием антител к HMG CoA редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов. До начала лечения Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности КФК следует проводить в следующих случаях до начата терапии аторвастатином: В таких ситуациях следует оценить соотношение риск/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента. В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), не следует начинать терапию аторвастатином. При применении препарата Липримар, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, описаны редкие случаи рабдомиолиза с

острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Липримар следует временно прекратить или полностью отменить. Внимание! Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Геморрагический инсульт После специального анализа клинического исследования с участием 4 731 пациентов без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе аторвастатина против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе аторвастатина против 2-х в группе плацебо). Однако у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут было меньше инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204) (см. раздел "Фармакодинамика"). Сахарный диабет Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м2, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями. Интерстициальное заболевание легких На фоне терапии некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), особенно на фоне длительной терапии, отмечались единичные случаи интерстициального заболевания легких. Могут наблюдаться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если у пациента подозревается интерстициальное заболевание легких, следует отменить

терапию аторвастатином. Эндокринная функция При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1) и концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже, чем степень снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Натрий Лекарственный препарат Липримар содержит натрий. В таблетках дозировками 10 мг и 20 мг содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть препарат по сути не содержит натрий. В таблетках дозировками 40 мг и 80 мг содержится более 1 ммоль (23 мг) натрия, поэтому данную информацию необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Данных о влиянии препарата Липримар на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет. Однако, учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.