

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

ВУ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ТУЛИП®**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Тулип®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Аторвастатин/Atorvastatin

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 31 -12- 2019 » 20 г. № 1564

ОПИСАНИЕ

Тулип 10 мг: белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «HLA 10» на одной стороне.

Тулип 20 мг: светло-желтые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «HLA 20» на одной стороне.

Тулип 40 мг: светло-желтые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «HLA 40» на одной стороне.

СОСТАВ

Действующее вещество: аторвастатин. Каждая таблетка содержит 10 мг, 20 мг, 40 мг аторвастатина в виде соли кальция соответственно.

Вспомогательные вещества. Ядро: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат 80, магния оксид тяжелый, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; оболочка: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E171), макрогол 6000, тальк; дополнительно в таблетках по 20 мг, 40 мг – железа оксид желтый (E172).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ: С10АА05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, участвующего в превращении 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А в мевалонат, предшественник стерина, в том числе холестерина.

Аторвастатин снижает плазменный уровень холестерина и сывороточный уровень липопротеинов, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени, а также увеличивая число поверхностных ЛПНП-рецепторов на гепатоцитах, что способствует усиленному захвату и катаболизму ЛПНП.

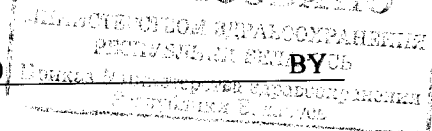
В результате действия аторвастатина концентрации общего холестерина снижаются на 30-46%, холестерина ЛПНП – на 41-61%, аполипопротеина В – на 34-50% и триглицеридов – на 14-33%, одновременно повышается концентрация холестерина ЛПВП и аполипопротеина А-I, что доказано снижает риск сердечно-сосудистых событий и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Аторвастатин значительно снижал уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В у детей в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или тяжелой формой гиперхолестеринемии, по сравнению с плацебо и колестиполом.

Фармакокинетика

6698-2017

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)



Всасывание

После приема аторвастатин быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1-2 часа. Степень абсорбции возрастает пропорционально принятой дозе. Биодоступность таблеток аторвастатина, покрытых пленочной оболочкой, по сравнению с раствором для приема внутрь, составляет 95-99%, абсолютная биодоступность - 12-14%, а системная ингибирующая ГМГ-КоА редуктазу активность - приблизительно 30%.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет 381 л, степень связывания с плазменными протеинами - порядка 98%.

Метаболизм

Аторвастатин метаболизируется с участием цитохрома CYP3A4 до орто- и пара-гидроксилированных производных, а также продуктов бета-окисления. Помимо других способов метаболизма, эти продукты в дальнейшем подвергаются глюкоронизации. Около 70% ингибирующей активности препарата обусловлено орто- и пара-гидроксилированными активными метаболитами.

Выведение

Элиминируется аторвастатин и его метаболиты преимущественно с желчью. Средний период полувыведения аторвастатина составляет, приблизительно, 14-15 часов. Ввиду наличия фармакологической активности у метаболитов период ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА редуктазы равен 20-30 часам.

Аторвастатин является субстратом транспортных протеинов, в частности печеночных транспортеров органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратом печеночного транспортера органических анионов OATP1B1. Также установлено, что аторвастатин является субстратом протеина множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1) и протеина резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать абсорбцию аторвастатина в кишечнике и его экскрецию с желчью.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. Плазменные концентрации аторвастатина были выше у пожилых (возраст > 65 лет) по сравнению с молодыми добровольцами, в то время как гиполипидемическое действие было сопоставимым между двумя возрастными группами.

Дети. В открытом 8-недельном исследовании пациенты детского возраста I стадии полового развития по Таннеру (n = 15) и ≥II стадии полового развития по Таннеру (n = 24) в возрасте 6-17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией и исходным уровнем Хс-ЛПНП ≥4 ммоль/л получали аторвастатин соответственно по 5 или 10 мг в жевательных таблетках, или 10 и 20 мг в таблетках, покрытых оболочкой, один раз в сутки. В популяционной модели фармакокинетики аторвастатина единственной значимой ковариатой была масса тела. Кажущийся клиренс аторвастатина после перорального приема у пациентов детского возраста был подобен таковому у взрослых при аллометричном масштабировании данных по массе тела. В диапазоне экспозиции аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина отмечалось устойчивое снижение уровней Хс-ЛПНП и общего Хс.

Пол. Концентрации аторвастатина в плазме у женщин отличаются от таковых у мужчин (примерно на 20% выше для C_{max} и на 10% ниже для AUC). Однако, клинически значимых различий в отношении влияния на липиды у мужчин и женщин нет.

Пациенты с почечной недостаточностью. Заболевания почек не оказывали влияния на плазменные концентрации аторвастатина и гиполипидемическое действие.

Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов с хроническим алкогольным заболеванием печени отмечалось существенное увеличение плазменных концентраций аторвастатина (C_{max} приблизительно в 16 раз и AUC приблизительно в 11 раз).

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

Полиморфизм SLC1B1. Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, осуществляется с помощью транспортера OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом по гену SLC1B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм по гену, кодирующему OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC), ассоциировался с ростом AUC аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с AUC аторвастатина у лиц, не имеющих этого варианта генотипа (C.521TT). Также у этих пациентов возможно генетически обусловленное нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия для эффективности препарата неизвестны.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиперхолестеринемия

Тулип применяется для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией (включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или комбинированной гиперлипидемией (типа IIa и IIb по классификации Фредриксона) в дополнение к диете в случае неудовлетворительного ответа на диетотерапию и другое немедикаментозное лечение. Тулип также применяется для снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в дополнение к другим средствам, снижающим содержание липидов (напр., ЛПНП-аферез), или в случае, когда использование других средств невозможно.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Тулип применяется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском наступления первого сердечно-сосудистого события в качестве дополнения для коррекции других факторов риска.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое необъяснимое повышение сывороточных трансаминаз, в три и более раз превышающее верхнюю границу нормы;
- лечение гепатита С комбинацией противовирусных препаратов глекапревир/пибрентасвир;
- беременность и кормление грудью. Также препарат противопоказан женщинам детородного возраста, не пользующимся средствами контрацепции.

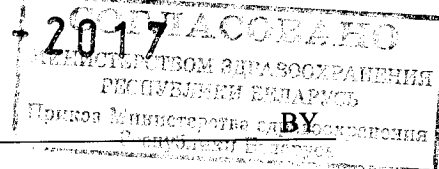
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Влияние на печень

Функцию печени следует проверить до начала лечения и регулярно контролировать во время лечения, а также при появлении любых клинических признаков поражения печени. Пациенты, у которых отмечается повышение уровня трансаминаз, должны находиться под наблюдением до нормализации уровня ферментов. При устойчивом трехкратном и более превышении значений трансаминаз верхней границы нормы (ВГН) рекомендуется снизить дозу Тулипа или отменить препарат. Пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или с заболеваниями печени в анамнезе, Тулип назначают с осторожностью.

Профилактика инсульта интенсивным снижением уровней холестерина

По данным вторичного анализа подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, более высокая частота геморрагического инсульта отмечалась при



Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

начальной дозе аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо. Риск его возникновения был особенно высок у пациентов, перенесших до включения в исследование геморрагический инсульт или лакунарный инфаркт. До начала лечения требуется тщательно взвесить потенциальный риск развития геморрагического инсульта у данного контингента пациентов, поскольку соотношение риск/польза при применении Тулипа в дозе 80 мг у них точно не установлено.

Влияние на скелетную мускулатуру

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Тулип в редких случаях может поражать скелетные мышцы, вызывая миалгию, миозит и миопатию, которые при прогрессировании до рабдомиолиза становятся жизнеугрожающим состоянием с выраженным (более чем в 10 раз относительно ВГН) повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК), миоглобинемией и миоглобинурией, что чревато развитием почечной недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) вовремя или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на отмену лечения статинами.

Перед началом лечения

При назначении Тулипа пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу следует соблюдать осторожность. Следует определить уровень КФК до начала лечения в следующих случаях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- наследственные заболевания мышц у пациента или его родственников;
- предшествующее токсическое поражение мышц в связи с применением статина или фибрата;
- предшествующее заболевание печени и/или злоупотребление алкоголем;
- у пациентов старше 70 лет необходимость определения уровня КФК определяется наличием других факторов предрасположенности к рабдомиолизу;
- при ожидаемом повышении уровней препарата в плазме, в частности, вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также в особых группах пациентов, в том числе с генетической предрасположенностью.

В таких случаях необходимо сопоставить потенциальную пользу лечения и степень риска и осуществлять клиническое наблюдение за пациентами. Не следует начинать лечение, если исходные уровни КФК существенно повышены (>5 раз по сравнению с ВГН).

Определение уровня КФК

Не следует измерять уровень КФК после тяжелой физической нагрузки или при наличии любых факторов, приводящих к повышению уровня фермента, так как это осложнит интерпретацию результатов анализа. Если исходный уровень КФК существенно повышен (>5 раз относительно ВГН), для подтверждения результатов анализ повторяют через 5-7 дней.

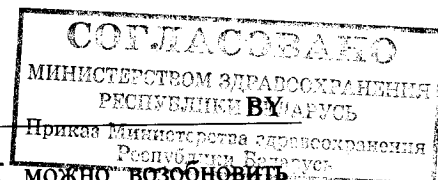
Во время лечения

Пациенты должны немедленно сообщать врачу о боли, судорогах или слабости в мышцах, особенно если это сопровождается недомоганием или повышением температуры.

Если перечисленные выше симптомы появились во время лечения Тулипом, необходимо определить уровень КФК. При его существенном повышении (>5 раз относительно ВГН) лечение следует прекратить.

Если мышечные симптомы тяжелые и причиняют пациенту ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть отмену препарата, даже если уровень КФК ≤ 5 ВГН.

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)



После исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно возобновить лечение самыми низкими дозами статинов под тщательным наблюдением врача.

При клинически значимом повышении уровня КФК (>10 раз относительно ВГН), а также при подозрении на рабдомиолиз или его подтверждении лечение Тулипом прекращают.

Интерстициальное поражение легких

При применении некоторых статинов сообщалось об исключительных случаях развития интерстициального поражения легких, особенно при длительной терапии. При подозрении на развитие интерстициального поражения легких (одышка, непродуктивный кашель, слабость, потеря в весе, лихорадка) лечение статинами прекращают.

Дети. Клинически значимого влияния на рост и половое созревание не наблюдалось в трехлетнем исследовании, основанном на оценке общего созревания и развития, оценке стадии Таннера и измерении роста и веса.

Сахарный диабет

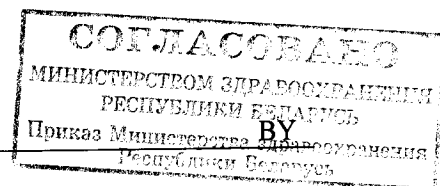
Статины, как класс, способны повышать глюкозу крови, и у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, требующую проведения стандартных мероприятий по лечению диабета. В то же время снижение статинами риска сердечно-сосудистых осложнений превалирует над риском диабета, поэтому прекращение терапии статинами не требуется. Пациенты с риском развития диабета (глюкоза натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия) нуждаются в клиническом наблюдении и проведении биохимических анализов.

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

При совместном применении аторвастатина с рядом лекарственных препаратов, которые могут приводить к повышению его уровня в плазме, таких как сильные ингибиторы цитохрома Р4503А4 или транспортных белков (напр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включающие ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и пр.), риск рабдомиолиза возрастает. При совместном применении гемфиброзила и других фибратов, противовирусных препаратов для лечения гепатита С (боцепревира, телапревира или комбинации типранавир/ритонавир), эритромицина, ниацина или эзетимиба также может возрастать риск развития миопатии. Вместо них, по возможности, следует рассмотреть назначение других лекарственных препаратов, не вступающих во взаимодействие с аторвастатином.

При необходимости совместного применения вышеупомянутых лекарственных препаратов с аторвастатином следует тщательно взвесить пользу и риск подобной терапии. В случаях применения лекарственных препаратов, повышающих концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется снижение максимальной дозы последнего. Кроме того, при применении сильных ингибиторов цитохрома Р4503А4 следует рассмотреть назначение более низкой начальной дозы аторвастатина и проводить соответствующее наблюдение за пациентами.

Не следует применять аторвастатин одновременно с фузидовой кислотой или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. Если использование системной фузидовой кислоты считается необходимым, статин следует отменить на время лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (включая некоторые смертельные исходы) у пациентов, получавших комбинации фузидовой кислоты и статинов. Следует немедленно обратиться к врачу при возникновении каких-либо симптомов мышечной слабости, боли или болезненной чувствительности. Терапию статинами можно возобновить через 7 дней после последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное лечение системной



фузидовой кислотой, например, при тяжелых инфекциях, необходимость совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты следует рассматривать только в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Тулип содержит лактозу. Препарат не следует применять пациентам с такими редкими видами наследственной патологии, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

Во время лечения женщины детородного возраста должны пользоваться надежными противозачаточными средствами.

Применение Тулипа во время беременности противопоказано. Получены единичные сообщения о развитии врожденных аномалий плода вследствие воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в период внутриутробного развития. Контролируемые клинические исследования использования аторвастатина у беременных женщин не проводились.

Беременным, планирующим беременность или предполагающим наличие беременности женщинам нельзя принимать Тулип. Его применение следует отсрочить на время беременности или до установления факта ее отсутствия.

О выделении аторвастатина в грудное молоко неизвестно. У крыс концентрации аторвастатина и его активного метаболита в плазме были равны таковым в молоке. В связи с потенциальным риском нежелательных реакций, женщинам, принимающим аторвастатин, следует прекратить грудное вскармливание. Применение Тулипа в период грудного вскармливания противопоказано.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ

Аторвастатин оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь. Принимать один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи.

До начала и на протяжении всего периода лечения следует придерживаться стандартной гипохолестериновой диеты. Доза подбирается индивидуально в соответствии с исходными уровнями холестерина ЛПНП, целями лечения и реакцией на применение препарата. Обычная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Дозу необходимо корректировать с интервалом в четыре недели и более. Максимальная суточная доза – 80 мг один раз в сутки.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия.

У большинства пациентов эффект наступает при применении дозы 10 мг один раз в сутки. Терапевтическая эффективность проявляется в течение двух недель и обычно достигает максимума через четыре недели. При длительном лечении эффект сохраняется.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. Начальная доза – 10 мг в сутки. Дозу подбирают индивидуально и при необходимости корректируют каждые четыре недели вплоть до достижения суточной дозы 40 мг, после чего дозу можно повысить до максимальной (80 мг в сутки), либо комбинировать 40 мг аторвастатина (один раз в сутки) с секвестрантом желчных кислот.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Суточная доза для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией варьирует в пределах 10-80 мг. Тулип применяется в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (напр., ЛПНП-аферез) или при невозможности использования других средств.

Тулуп таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Доза составляет 10 мг в сутки. Для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям, могут потребоваться более высокие дозы.

Совместный прием с другими препаратами

У пациентов с гепатитом С, принимающих комбинацию противовирусных препаратов элбасвир/гразопревир совместно с аторвастатином, доза аторвастатина должна быть не более 20 мг в сутки.

Почечная недостаточность. Коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность. Применять с осторожностью. Не применять при заболевании печени в активной фазе.

Лица пожилого возраста. При приеме в рекомендованных дозах безопасность и эффективность у пациентов старше 70 лет не отличаются от таковых в общей популяции.

Дети

Гиперхолестеринемия

Лечение должно проводиться врачом с опытом лечения гиперлипидемии у детей и под регулярным наблюдением. Рекомендуемая начальная доза аторвастатина для пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 10 лет и старше составляет 10 мг в сутки. Дозу можно увеличивать до 80 мг ежедневно с учетом индивидуальной реакции на лечение и переносимости. Дозы должны быть подобраны индивидуально в соответствии с целью терапии. Коррекцию дозы следует делать с интервалами в 4 недели или больше. Возможность титрования дозы до 80 мг ежедневно подтверждается данными исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, и ограниченными клиническими данными исследований, проведенных с участием детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности, полученные в ходе открытых исследований у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 6-10 лет. Аторвастатин не показан для лечения пациентов младше 10 лет. Имеющиеся на сегодняшний день данные представлены в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика», «Фармакокинетика», но рекомендации касательно дозирования не могут быть даны.

У пациентов данной категории может быть целесообразным применение других лекарственных форм/дозировок.

При пропуске приема препарата не следует удваивать дозу, нужно принять следующую дозу в обычное для приема время.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции классифицированы по частоте возникновения и перечислены в порядке ее убывания: частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частые: назофарингит.

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

Редкие: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частые: аллергические реакции; очень редкие: анафилаксия.

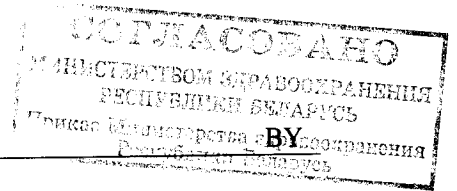
Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частые: гипергликемия; нечастые: гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

Нарушения психики

Нечастые: ночные кошмары, бессонница.

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)



Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головная боль; нечастые: головокружение, парестезия, гипестезия, извращение вкуса, амнезия; редкие: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечастые: ухудшение остроты зрения; редкие: расстройство зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечастые: шум в ушах; очень редкие: потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частые: боль в глотке и гортани, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея; нечастые: рвота, боль в верхних и нижних отделах живота, отрыжка, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: гепатит; редкие: холестаза; очень редкие: печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: крапивница, кожная сыпь, зуд, алопеция; редкие: ангионевротический отек, буллезный дерматит, включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Частые: миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине; нечастые: боль в шее, мышечная слабость; редкие: миопатия, миозит, рабдомиолиз, разрыв мышц, патология сухожилий, иногда осложняющаяся их разрывом; очень редкие: волчаночный синдром; частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы

Очень редкие: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечастые: недомогание, астения, боль в груди, периферический отек, усталость, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные

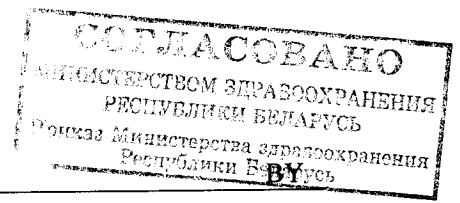
Частые: нарушения показателей функциональных проб печени, повышение плазменного уровня креатинфосфокиназы; нечастые: лейкоцитурия.

На фоне приема Тулипа (как и на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) возможно транзитное незначительное повышение уровня сывороточных трансаминаз, не требующее отмены препарата, как правило, оно дозозависимо и обратимо. В ходе клинических исследований у 2,5% пациентов, принимавших аторвастатин, наблюдалось повышение уровня КФК в 3 раза выше ВГН, что характерно и для других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Уровни активности креатинкиназы, в 10 раз превышавшие ВГН, регистрировали у 0,4% пациентов, принимавших аторвастатин.

Побочные эффекты у детей

У пациентов детского возраста, от 10 до 17 лет, лечившихся аторвастатином, профиль нежелательных явлений был в целом схож с профилем у пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями у обеих групп, вне зависимости от оценки причинно-следственной связи, были инфекции. Не наблюдалось клинически значимого влияния на рост и половое созревание в ходе трехлетнего исследования на основании оценки общего созревания и развития, оценки по шкале Таннера и измерения роста и массы тела. Профиль безопасности и переносимости среди пациентов детского возраста был схож с известным профилем безопасности среди взрослых пациентов.

Клиническая база данных включает данные по безопасности 520 пациентов детского возраста, получавших аторвастатин, среди которых 7 пациентов были в возрасте



Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

младше 6 лет, 121 пациент был в возрасте от 6 до 9 лет и 392 пациента были в возрасте от 10 до 17 лет. Согласно имеющимся данным, частота, тип и серьезность нежелательных реакций у детей схожи с таковыми у взрослых.

При применении некоторых статинов были отмечены следующие побочные реакции:

половая дисфункция, депрессия, единичные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при длительном лечении, сахарный диабет (частота развития зависит от наличия факторов риска - глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенные показатели триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе), потеря памяти.

Предоставление сведений о подозреваемых нежелательных реакциях

Предоставление данных о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения между выгодой и риском при применении данного лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях с помощью национальной системы регистрации нежелательных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфическое лечение при передозировке аторвастатина отсутствует. Лечение передозировки симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее. Необходимо контролировать уровни печеночных ферментов и КФК. Учитывая активное связывание аторвастатина с белками плазмы, ожидается, что использование гемодиализа существенно не повлияет на клиренс препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Аторвастатин метаболизируется цитохромом P4503A4 и является субстратом транспортных протеинов, в частности печеночных транспортеров органических анионов 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратом печеночного транспортера органических анионов OATP1B1. Также установлено, что аторвастатин является субстратом протеина множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1) и протеина резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать абсорбцию аторвастатина в кишечнике и его экскрецию с желчью. Совместное применение аторвастатина и ингибиторов цитохрома P4503A4 или транспортных белков может привести к увеличению плазменной концентрации аторвастатина и повысить риск возникновения миопатии, что также может наблюдаться при совместном его применении с другими препаратами, приводящими к развитию миопатии, такими как фибраты и эзетимиб.

Ингибиторы цитохрома P4503A4. Из-за значительного увеличения плазменной концентрации аторвастатина следует избегать совместного приема с **сильными ингибиторами цитохрома P4503A4** (напр., циклоспорином, телитромицином, кларитромицином, делавирдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, итраконазолом, позаконазолом, некоторыми противовирусными препаратами, используемыми для лечения гепатита С (напр. комбинацией элбасвир/гразопревир) и ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). Если совместное применение вышеупомянутых лекарственных препаратов с аторвастатином неизбежно, следует рассмотреть снижение начальной и максимальной дозы аторвастатина и проводить соответствующее наблюдение за пациентами. **Умеренные ингибиторы цитохрома P4503A4**, такие как эритромицин, дилтиазем, верапамил, амиодарон и флуконазол, могут повышать плазменную концентрацию аторвастатина, поэтому рекомендуется снижение максимальной дозы Тулипа и клиническое наблюдение. При комбинации эритромицина со статинами

возрастает риск развития миопатии. При одновременном применении аторвастатина и умеренных ингибиторов P4503A4 рекомендуется назначать более низкие максимальные дозы аторвастатина и осуществлять соответствующий клинический мониторинг состояния пациента. Также необходимо осуществлять надлежащий клинический мониторинг после начала применения или корректировки дозы ингибитора.

Индукторы цитохрома P4503A4 (напр., эфавиренц, рифампицин, зверобой) могут привести к вариабельному снижению концентраций аторвастатина в плазме. Из-за двойного механизма взаимодействия рифампицина (индукция цитохрома P4503A4 и ингибирование транспортера поглощения гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное совместное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после применения рифампицина вызывал значительное снижение концентрации аторвастатина в плазме. Однако, влияние рифампицина на концентрации аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и поэтому, если совместное применение неизбежно, следует тщательно оценивать клиническую эффективность.

Ингибиторы транспортных белков. Ингибиторы транспортных белков (напр., циклоспорин) могут увеличивать системное воздействие аторвастатина (см. Таблицу 1). Эффект ингибирования транспортеров печеночного захвата на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестен. Если совместное применение препаратов неизбежно, рекомендуется рассмотреть снижение дозы аторвастатина и осуществлять надлежащий клинический мониторинг эффективности лечения (см. Таблицу 1).

Гемфиброзил/фибраты, эзетимиб. Поражение мышц, включая рабдомиолиз, иногда возникает при монотерапии фибратами и эзетимибом, а при совместном применении с аторвастатином риск возрастает. При необходимости совместного приема применяют минимальную терапевтическую дозу аторвастатина, лечение проводят под наблюдением врача.

Колестипол. Одновременный прием с колестиполом снижает концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов (отношение концентрации аторвастатина: 0,74), однако антигиперлипидемическая эффективность комбинации превышает таковую каждого из препаратов в отдельности.

Фузидовая кислота. При одновременном применении системной фузидовой кислоты со статинами может быть увеличен риск миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм этого взаимодействия (будь то фармакодинамический или фармакокинетический, или оба) пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о некоторых смертельных исходах) у пациентов, получавших эту комбинацию. Если использование системной фузидовой кислоты считается необходимым, аторвастатин следует отменить на время лечения фузидовой кислотой.

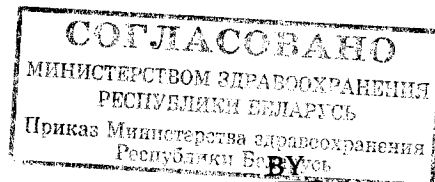
Колхицин. Несмотря на то, что исследования взаимодействия между аторвастатином и колхицином не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при одновременном применении аторвастатина с колхицином, в связи с чем при назначении аторвастатина в сочетании с колхицином необходимо соблюдать осторожность.

Дигоксин. Многократный прием дигоксина и 10 мг аторвастатина сопровождался незначительным увеличением равновесной концентрации дигоксина. На время приема дигоксина пациент должен находиться под наблюдением врача.

Пероральные контрацептивы. При одновременном применении аторвастатина и пероральных контрацептивов повышались уровни норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме.

Варфарин. На 4-е сутки лечения аторвастатином (80 мг/сут) на фоне длительной предшествующей терапии варфарином наблюдали незначительное снижение протромбинового времени, которое нормализовалось к 15-м суткам лечения аторвастатином. Поэтому, при приеме кумариновых антикоагулянтов показано

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)



определение протромбинового времени перед началом и регулярно на ранних этапах лечения аторвастатином, а также при изменении дозы или отмене препарата. Терапия аторвастатином не вызывала кровотечение или изменение протромбинового времени у пациентов, не принимавших антикоагулянты.

Дети. Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестна. Вышеупомянутые взаимодействия у взрослых и меры предосторожности следует учитывать при применении у детей.

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		Клинические рекомендации [#]
	Доза (мг)	Соотношение AUC ⁺	
Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 8 дней (с 14 по 21 день)	40 мг в 1 день, 10 мг на 20 день	9,4	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. Рекомендуется проведение клинического мониторинга.
Телапревир 750 мг 1 раз/8 ч, 10 дней	20 мг однократно	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	20 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	5,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, показано проведение клинического мониторинга.
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут, 9 дней	80 мг 1 раз/сут в течение 8 дней	4,5	
Саквинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир (300 мг 2 раза/сут 5-7 день, с последующим повышением дозы до 400 мг 2 раза/сут на 8 день), на 4-18 день, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, показано проведение клинического мониторинга.
Дарунавир 300 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 9 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 4 дня	40 мг однократно	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,5	

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
 Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,3	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	1,74	Особых рекомендаций нет
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз/сут*	40 мг однократно	1,37	Не рекомендовано применять аторвастатин одновременно с большим количеством грейпфрутового сока.
Дилтиазем 240 мг 1 раз/сут, 28 дней	40 мг однократно	1,51	После начала приема дилтиазема или коррекции его дозировки показано проведение надлежащего клинического мониторинга.
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	10 мг, однократно	1,33	Рекомендуется более низкая максимальная доза, а также проведение клинического мониторинга.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	1,18	Особых рекомендаций нет
Циметидин 300 мг 4 раза/сут, 2 недели	10 мг 1 раз/сут в течение 2 недель	1,00	Особых рекомендаций нет
Колестипол 10 г, 2 раза/сут, 24 недели	40 мг 1 раз/сут в течение 8 недель	0,74**	Особых рекомендаций нет
Антацидное средство, в форме суспензии, содержащее гидроксиды магния и алюминия, 30 мл 4 раза/сут, 17 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	0,66	Особых рекомендаций нет
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	Особых рекомендаций нет
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 7 дней (одновременное применение)	40 мг однократно	1,12	Если одновременного применения избежать невозможно, рекомендуется
Рифампин 600 мг 1 раз/сут, 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	0,20	применять аторвастатин и рифампин одновременно и проводить клинический мониторинг состояния пациента
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга

Тулип таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
 Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)

Фенофибрат 160 мг 1 раз/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга
Боцепревир 800 мг 3 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга. При одновременном применении с боцепревиrom суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг
Глекапревир 400 мг 1 раз/сут, / пибрентасвир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 7 дней	8,3	Совместное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир противопоказано
Элбасвир 50 мг 1 раз/сут, / grazопревир 120 мг 1 раз/сут, 7 дней	10 мг однократно	1,95	При совместном применении с препаратами, содержащими элбасвир или grazопревир суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг

*Отображает соотношение между комбинацией лекарственных средств с аторвастатином по сравнению с приемом аторвастатина в виде монотерапии.

#Информация по клинической значимости приведена в разделах «Особые указания и меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия».

*В состав входит один или несколько компонентов, угнетающих активность CYP3A4, которые могут повышать концентрации в плазме крови лекарственных средств, подвергающихся метаболическим превращениям под влиянием этого фермента.

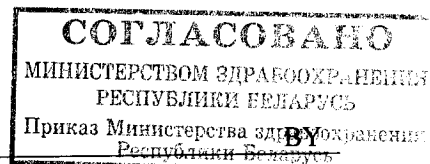
Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению AUC орто-гидроксилированного активного метаболита на 20,4%. Употребление значительного количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) приводило к повышению AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных соединений (аторвастатина и его метаболитов).

** Соотношение основано на одном образце, взятом через 8-16 ч после приема.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных средств

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно принимаемое лекарственное средство		
	Лекарственное средство / доза (мг)	Соотношение AUC ⁺	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз/сут в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз/сут, 20 дней	1,15	Следует проводить надлежащий мониторинг состояния пациентов, принимающих дигоксин
40 мг 1 раз/сут в течение 22 дней	Пероральное противозачаточное средство, 1 раз/сут, 2 месяца - норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	1,28	Особых рекомендаций нет
		1,19	

Тулуп таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10мг, 20мг, 40мг
Текст инструкции по применению (одновременно листка-вкладыша)



80 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	* Феназон, 600 мг, однократно	1,03	Особых рекомендаций нет
10 мг однократно	Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	1,08	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,73	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,99	Особых рекомендаций нет

*Отображает соотношение между комбинацией лекарственных средств с аторвастатином по сравнению с приемом аторвастатина в виде монотерапии.

*Одновременное многократное применение аторвастатина и феназона практически не оказывало или оказывало незначительное влияние на клиренс феназона.

УПАКОВКА

10 таблеток в блистере алюм./алюм. По 3 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной коробке. В продаже может не быть упаковок всех размеров.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте!

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.