ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
ЛОВАСТАТИН
(Lovastatin)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ловастатин

Международное непатентованное название: ловастатин

Лекарственная форма: таблетки

Состав
Одна таблетка содержит:
Активное вещество: ловастатин (в пересчете на 100 % сухое вещество) - 20 мг или 40 мг;
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат, бутилгидроксианизол, сахар молочный (лактоза).

Описание: круглые таблетки плоскоцилиндрической формы белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA02

Фармакологическое действие
Фармакодинамика
Ловастатин является ингибитором эндогенного синтеза холестерина в печени. В организме, ловастатин, в форме неактивного лактона, непосредственно гидролизуется до соответствующей β-гидроксикислоты - терапевтически активной формы. Эта активная форма действует в качестве конкурентного ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза) – фермент, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат - начальной ступени биосинтеза холестерина. Эффективен в отношении снижения общего холестерина в крови и холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Также уменьшает снижает содержание аполипопротеина В, концентрацию триглицеридов в плазме крови и умеренно повышает концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Другие эффекты ловастатина (улучшение функции эндотелия, стабилизация бляшек, противовоспалительный и антитромбогенный эффект), некоторые из которых не имеют прямого отношения к эффекту снижения липидов, способствуют антиатеросклеротическому эффекту ловастатина. Выраженный терапевтический эффект препарата проявляется в течение 2 недель, а максимальный – через 4-6 недель с момента начала лечения и сохраняется в течение 4-6 недель после

отмены терапии. Эффективность ловастатина при длительном применении (до 5 лет) не снижается.

Фармакокинетика

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) всасывается медленно и не полностью - около 30% принятой дозы, прием натощак снижает абсорбцию на 1/3 по сравнению с приемом вместе с пищей. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) - 2-4 ч, максимальная концентрация (Cmax) – 7,8 нг/мл для ловастатина и 11,9 нг/мл для бета-гидроксикислоты, затем концентрация в плазме быстро снижается, составляя через 24 ч 10% от максимума. Связь с белками плазмы крови - 95%. Клиренс ловастатина и его активных метаболитов при однократном назначении на ночь достигается на 2-3 сут. терапии и в 1,5 раза выше, чем после однократного приема. Проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и плацентарный барьер.

Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень, окисляется до бета-гидроксикислоты, ее 6-оксипроизводного и др. метаболитов, часть из которых фармакологически активны (блокируют ГМГ-КоА-редуктазу). В метаболизме препарата участвуют изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 3 ч. Выводится через кишечник - 83%, почками - 10%.

Показания к применению

- Для снижения повышенных сывороточных уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (типы IIa и IIb по Фредриксону), включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию, полигенную гиперхолестеринемию и смешанную гиперлипидемию. Препарат назначается при недостаточной эффективности диетотерапии и других немедикаментозных мероприятий.
- Лечение коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью замедления его прогрессирования.

Противопоказания

- Повышенная индивидуальная чувствительность к ловастатину или другим компонентам препарата;
- заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз неясной этиологии;
- беременность и период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: заболевания печени (в анамнезе), хронический алкоголизм, трансплантация органов, сопутствующая иммунодепрессивная терапия, хроническая почечная недостаточность (ХПН), ургентные (неотложные) хирургические манипуляции (в том числе стоматологические), при одновременном приеме с гемфиброзилом, фенофибратом и другими фибратами, никотиновой кислотой (более 1 г/сут.) (из-за риска развития миопатии), циклоспорином, нефазодоном, макролидами (эритромицин, кларитромицин), противогрибковыми средствами из группы "азолов" (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторами протеаз ВИЧ (ритонавир).

Беременность и период лактации

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации. В период лечения препаратом Ловастатин, женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли ловастатин с грудным молоком. Поэтому, если прием препарата в этот период необходим, то грудное вскармливание необходимо отменить.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время приема пищи. До назначения препарата, а также во время его применения, пациенту следует назначить стандартную гипохолестеринемическую диету.

- ***Гиперлипидемия***

Рекомендуемая доза Ловастатина составляет от 10 до 80 мг один раз в день. Обычно начальная доза у больных с умеренной гиперхолестеринемией составляет 20 мг один раз в день во время вечернего приема пищи; у больных с выраженной гиперхолестеринемией (содержание общего холестерина в плазме крови более 7,8 ммоль/л) - 40 мг/сут. При необходимости для достижения целевых значений уровня холестерина в сыворотке крови доза препарата Ловастатин может быть увеличена до максимальной суточной дозы 80 мг в сутки в один или несколько приемов (во время завтрака и ужина). Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалами не менее чем через 4 недели. В случае снижения концентрации в плазме крови общего холестерина до 140 мг/100мл (3,6 ммоль/л) или ЛПНП - холестерина до 75 мг/100 мл (1,94 ммоль/л) дозу следует уменьшить. Если пациент одновременно принимает циклоспорин, фибраты или никотиновую кислоту (более 1 г в сутки) - максимальная суточная доза препарата Ловастатин не должна превышать 20 мг/сут.

Ловастатин в дозе выше 20 мг/сут. у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) меньше 30 мл/мин. и/или 0,5 мл/сек) следует принимать с особой осторожностью и под контролем.

- ***Коронарный атеросклероз***

Суточные дозы составляют от 20 до 80 мг однократно или разделенные на 2 приема.
Дозировка и длительность приема определяются врачом.

Побочное действие

Препарат Ловастатин, как правило, больными переносится хорошо.

Со стороны пищеварительной системы: часто - изжога, тошнота, боль в животе, запор или диарея, метеоризм, диспепсия; очень редко – сухость во рту, извращение вкуса, билиарный холестаз, гепатит, гастралгия, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, гепатит, острый панкреатит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто - головная боль, головокружение; очень редко – периферическая нейропатия, расстройства сна, общая слабость, бессонница, парестезии, психические расстройства (включая тревогу).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - миалгия, мышечные судороги; редко - миопатия, миозит, дерматомиозит; очень редко - у больных, принимающих одновременно циклоспорин, гемфиброзил или никотиновую кислоту повышен риск развития рабдомиолиза.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны органа зрения: очень редко - «туман» перед глазами, помутнение хрусталика, катаракта, атрофия зрительного нерва.

Лабораторные показатели: умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ) (в т.ч. трехкратное повышение относительно верхней границы нормы - в 1,5 % случаев); редко - повышение активности креатинфосфокиназы (КФК); очень редко – повышение щелочной фосфатазы и билирубина.

Аллергические реакции: очень редко – синдром повышенной чувствительности (анафилаксия, волчаночноподобный синдром, артралгия, ангионевротический отек, крапивница, мультиформная эритема, включая синдром Стивенса – Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), кожная сыпь, зуд.

Прочие: очень редко - снижение потенции, острая почечная недостаточность (обусловленная рабдомиолизом), боль в грудной клетке, сердцебиение, алопеция.

Передозировка

Описано несколько случаев случайного приема излишне больших доз препарата, но специфических симптомов у пациентов при этом не наблюдалось.

Лечение: отмена препарата, общие мероприятия: контроль и поддержание жизненных функций, предотвращение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, прием активированного угля или слабительных средств), необходимо контролировать функцию печени и активность КФК. Специфического антидота не существует, гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием препарата Ловастатин и никотиновой кислоты (более 1 г/сут.), циклоспорина, макролидных антибиотиков (эритромицин, кларитромицин), «азоловых» противогрибковых средств (кетоконазол, итраконазол), ингибиторов ВИЧ-протеазы (ритонавир), нефазодона может привести к повышению концентрации ловастатина в плазме крови, вследствие чего может развиться миопатия с рабдомиолизом и почечной недостаточностью. Грейпфрутовый сок в больших количествах (более 1 л/сут.) увеличивает Cmax и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) ловастатина и риск развития миопатий. Одновременный прием препарата Ловастатин с производными фиброевой кислоты (гемфиброзил, фенофибрат и др.) также может привести к развитию миопатии, хотя механизм в этом случае неясен.

Совместное назначение препарата Ловастатин и варфарина может усилить влияние последнего на параметры свертываемости крови в связи с чем, может повыситься риск кровотечений. В случае совместного приема этих двух препаратов рекомендуется с соответствующей частотой проводить определение протромбинового времени до момента достижения стабильных цифр этого показателя. Колестирамин и колестипол снижают биодоступность (применение ловастатина возможно через 2-4 ч. после приема указанных препаратов, при этом отмечается аддитивный эффект).

Особые указания

Лечение препаратом Ловастатин должно сопровождаться соответствующей диетой (с низким содержанием холестерина).

Терапия препаратом Ловастатин может вызвать повышение активности «печеночных» ферментов. Это повышение, как правило, невелико и клинически незначимо. Однако рекомендуется контролировать уровни ферментов до начала терапии и во время курса лечения через равные промежутки времени (в течение 1 года, далее не реже 1 раза в 6 месяцев).

При повышении активности АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови в 3 раза относительно верхней границы нормы лечение препаратом Ловастатин должно быть прекращено.

Лечение препаратом должно быть прекращено в случае стойкого повышения активности КФК. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике болей за грудиной.

Терапия препаратом Ловастатин может приводить к развитию миопатии, и как следствие, к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск возникновения этой патологии возрастает у больных, получающих одновременно одно или несколько из следующих лекарственных средств: фибраты (гемфиброзил, фенофибрат), циклоспорин, нефазодон, макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства из группы "азолов" (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир). Риск развития миопатии повышается также у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациентам следует своевременно информировать врача в случае появления необъяснимой болезненности в мышцах, особенно если она сопровождается недомоганием или лихорадкой.
Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Ловастатин у больных, употребляющих избыточные количества алкоголя, и у больных с заболеванием печени в анамнезе.
В период лечения препаратом Ловастатин, женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.
Ловастатин менее эффективен у пациентов с редкой ***гомозиготной семейной гиперхолестеринемией,*** возможно потому, что у этих пациентов отсутствуют функционирующие рецепторы ЛПНП. По-видимому, у таких пациентов Ловастатин быстрее способен повышать активность «печеночных» трансаминаз.
Ловастатин оказывает лишь умеренное действие в отношении снижения уровня триглицеридов и не показан в тех случаях, когда основной патологией является ***гипертриглицеридемия*** (т.е. при гиперлипидемии I, IV и V типов по Фредриксону).
Влияние на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами:
Не отмечалось какого-либо влияния на способность управлять автомобилем или работать с техническими устройствами.

Форма выпуска
Таблетки 20 мг и 40 мг.
По 10, 15 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку.
По 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.
По 2 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток дозировкой 40 мг с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.
По 1 контурной ячейковой упаковке по 20 таблеток с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
Список Б. В сухом месте при температуре не выше 25 °С .
В недоступном для детей месте.

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

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
СООО "Лекфарм",
Республика Беларусь
223141, Минская область,
г. Логойск, ул. Минская, 2 а.
Претензии по качеству препарата направлять по адресу:
Представитель производителя в РФ
ООО «Ромфарма»
117639, г. Москва, Варшавское шоссе, д.95, корп.1, офис 446.
тел./факс: (495) 787-78-44

Доверенный представитель И.С. Колодезная

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9