Лескол форте



Код АТХ:

- C10AA04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Флувастатин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с выдавленной надписью "LE" на одной стороне и "NVR" - на другой.

	1 таб.
флувастатина натриевая соль	84.24 мг,
что соответствует содержанию флувастатина	80 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), калия гидрокарбонат, повидон, магния стеарат, железа оксид желтый, макрогол, титана диоксид.

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Синтетический гипохолестеринемический препарат, является конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, которая ответственна за превращение ГМГ-КоА в мевалонат - предшественник стеринов, в частности холестерина. Флувастатин осуществляет свое основное действие в печени.

Он представляет собой в основном рацемат двух эритроэнантиомеров, один из которых и обладает фармакологической активностью. Подавление биосинтеза холестерина уменьшает его содержание в клетках печени, что компенсаторно стимулирует образование рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и тем самым увеличивает захват циркулирующих частиц ЛПНП гепатоцитами. Конечным результатом действия этих механизмов является снижение уровня холестерина плазмы.

Лечение пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией Лесколом Форте в дозе 80 мг/сут в течение 24 недель приводит к достоверному снижению концентраций общего Хс на 23%, Хс-ЛПНП - на 34%, апо-В - на 26%, ТГ - на 19%, к повышению концентрации Хс-ЛПВП - на 9%. У пациентов с исходно низкими значениями Хс-ЛПВП (≤35 мг/дл) прирост этого показателя может быть выше (до 14%).

Клинический эффект отмечается через 2 недели, достигает максимальной выраженности в пределах 4 недель от начала лечения и сохраняется при постоянной терапии.

У больных с первичной смешанной дислипидемией IIb типа по классификации Фредриксона при лечении Лесколом в дозе 80 мг/сут происходит снижение концентрациия ТГ в плазме на 25% (при исходном значении от 200 до 400 мг/дл).

У пациентов, страдающих ИБС с сопутствующей гиперхолестеринемией (Хс-ЛПНП 115-190 мг/дл), применение флувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 2.5 лет вызывало достоверное замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным ангиографического исследования).

Применение флувастатина у пациентов с ИБС при различных концентрациях общего Хс достоверно приводит к снижению риска развития первого серьезного сердечно-сосудистого события (внезапная сердечная смерть, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость реваскуляризации и коронарного шунтирования) в течение 4 лет. Этот положительный эффект особенно выражен у пациентов с сахарным диабетом и множественным поражением коронарных артерий. Терапия Лесколом Форте снижает на 31% риск развития инфаркта миокарда и/или внезапной кардиальной смерти.

Показано снижение концентрации общего Хс в среднем на 30.5 %, Хс-ЛПНП - на 23.6%, ТГ - на 5.2 % и повышение Хс-ЛПВП - на 5 % при применении флувастатина в течение двух лет у детей и подростков старше 9 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией при:

— исходной концентрации Хс-ЛПНП > 190 мг/дл (4.9 ммоль/л);

— исходной концентрации Хс-ЛПНП > 160 мг/дл (4.1 ммоль/л) и наличии одного или более факторов риска (ранняя ИБС у родственников, курение, повышенное АД, подтвержденный уровень Хс-ЛПВП ниже 35 мг/дл, сахарный диабет);

— исходной концентрации Хс-ЛПНП > 160 мг/дл (4.1 ммоль/л), ТГ < 600 мг/дл и установленном дефекте (на уровне ДНК) рецепторов к Хс-ЛПНП.

Применение флувастатина у детей и подростков старше 9 лет не приводит к нарушению роста, развития и полового созревания.

Флувастатин не использовался для лечения детей и подростков младше 9 лет.

Представленные фармакодинамические особенности флувастатина, полученные в результате клинических исследований, не могут быть использованы для оценки возможных последствий раннего начала терапии статинами у детей.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь в виде раствора флувастатин всасывается быстро и полностью (98%).

После приема внутрь таблеток пролонгированного действия, покрытых оболочкой (Лескол Форте) всасывание флувастатина происходит на 60% медленнее по сравнению с обычными лекарственными формами (капсулы), при этом среднее время удержания флувастатина в плазме возрастает примерно на 4 ч. После приема пищи скорость всасывания флувастатина несколько снижалась. Биодоступность препарата составляет 24%.

Распределение

Кажущийся V_d равен 330 л. Более 98% циркулирующего флувастатина связано с белками плазмы, причем степень связывания не зависит ни от концентрации самого флувастатина, ни от наличия в плазме варфарина, салициловой кислоты или глибурида.

Метаболизм

Флувастатин метаболизируется в основном в печени. Основные компоненты, циркулирующие в крови, - флувастатин и фармакологически неактивный метаболит - N-дезизо-пропил-пропионовая кислота. Гидроксилированные метаболиты обладают фармакологической активностью, однако в системный кровоток они не поступают.

Пути биотрансформации флувастатина не связаны с цитохромом P_{450}, поэтому метаболизм флувастатина практически не изменяется под действием препаратов, влияющих на цитохром P_{450}. Флувастатин ингибирует только изофермент CYP2C9.

Выведение

Выводится в основном с калом (93%) и около 6% с мочой, причем на долю неизмененного флувастатина приходится менее 2%. Расчетная величина плазменного клиренса флувастатина у человека составляет 1.8±0.8 л/мин. После однократного приема Лескола Форте 80 мг натощак $T_{1/2}$ флувастатина составлял 7.0±3.8 ч. Значения равновесных концентраций свидетельствуют об отсутствии кумуляции флувастатина после его назначения в дозе 80 мг/сут.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При назначении флувастатина во время ужина или через 4 ч после ужина значимых различий в величине AUC выявлено не было.

Концентрации флувастатина в плазме крови не зависят от пола или возраста больного. Однако отмечено наличие более выраженного эффекта от применения Лескола Форте у женщин и пациентов пожилого возраста.

Существует вероятность кумуляции препарата у пациентов с печеночной недостаточностью.

Показания к применению:

Для взрослых (старше 18 лет)

— первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) в сочетании с диетотерапией;

— коронарный атеросклероз у больных с ИБС и первичной гиперхолестеринемией, в т.ч. незначительно выраженный (для замедления прогрессирования заболевания);

— вторичная профилактика основных серьезных сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, перенесенный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация) у пациентов с ИБС после проведения чрескожной транслюминальной баллонной ангионеопластики.

Для детей и подростков (старше 9 лет)

— гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в сочетании с диетотерапией.

Относится к болезням:

- Ангина
- Атеросклероз
- Гиперхолестеринемия
- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Холера

Противопоказания:

— активные заболевания печени или стойкое повышение концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают 1 раз/сут, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Поскольку максимальное гиполипидемическое действие препарата развивается к 4 неделе терапии, первый пересмотр дозы препарата проводят в зависимости от достигнутого эффекта не ранее чем через 4 недели. Терапевтический эффект Лескола Форте сохраняется при его длительном применении.

Перед началом лечения Лесколом Форте пациента следует перевести на стандартную гипохолестериновую диету. Диету необходимо соблюдать и во время всего периода лечения.

Начальная рекомендуемая доза составляет 80 мг (1 таб. Лескола Форте) 1 раз/сут. В легких случаях заболевания может быть достаточной доза 20 мг (1 капс. Лескола 20 мг). Начальную дозу следует подбирать индивидуально, с учетом исходного уровня Хс/ЛПНП и поставленной цели терапии.

Для пациентов с *ИБС* после ангионеопластической операции рекомендуемая начальная доза составляет 80 мг/сут.

Лескол Форте эффективен при применении в качестве монотерапии. Есть данные, подтверждающие эффективность и безопасность флувастатина при совместном применении с никотиновой кислотой, холестирамином или фибратами.

Детям и подросткам старше 9 лет в течении 6 месяцев до начала терапии Лесколом Форте и во время всего периода лечения следует придерживаться стандартной гипохолестериновой диеты.

Рекомендуемая начальная доза составляет 80 мг (1 таблетка Лескола Форте) 1 раз/сут. В легких случаях заболевания может быть достаточной доза 20 мг (1 капсула Лескола 20 мг). Начальные дозы должны быть подобраны индивидуально в соответствии с базовым уровнем Хс-ЛПНП и целями лечения.

Применение флувастатина одновременно с никотиновой кислотой, колестирамином или фибратами у детей и подростков не изучалось.

Поскольку флувастатин выводится в основном печенью и лишь менее 6% поступившей в организм дозы экскретируется с мочой, у **пациентов с нарушениями функции почек** любой степени тяжести нет необходимости проводить коррекцию дозы препарата.

Противопоказано применение Лескола Форте при **активном заболевании печени** или стойком повышении концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии.

Эффективность и хорошая переносимость флувастатина была продемонстрирована для **пациентов как старше 65 лет, так и моложе этого возраста**. В возрастной группе старше 65 лет ответная реакция на лечение была более выраженной, при этом каких-либо данных, свидетельствующих о худшей переносимости, получено не было. Таким образом, нет необходимости изменения дозы Лескола Форте с учетом возраста.

Побочное действие:

Приведенные ниже нежелаемые явления перечислены по частоте, начиная с самых частых. Частоту встречаемости нежелательных реакций оценивали следующим образом: возникающие "очень часто" - ≥ 1/10, "часто" - ≥ 1/100 < 1/10, "иногда" - ≥ 1/1000 <1/100, редко ≥ 1/10 000 < 1/1000, "очень редко" - < 1/10 000, включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, побочные реакции распределены в порядке уменьшения их важности.

Среди наблюдаемых побочных эффектов препарата наиболее часто отмечались незначительные симптомы со стороны ЖКТ, бессонница и головная боль.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: бессонница; часто - головная боль; очень редко - парестезии, дизестезия, гипестезия, возможно, связанные с основным заболеванием.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - васкулит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диспепсия, боли в животе, тошнота; очень редко - гепатит.

Дерматологические реакции: редко - реакции повышенной чувствительности (сыпь, крапивница); очень редко - другие кожные реакции (экзема, дерматит, буллезная экзантема), отек лица, ангионевротический отек

Со стороны костно-мышечной системы: редко - миалгия, мышечная слабость, миопатия; очень редко - миозит, рабдомиолиз, волчаночноподобные реакции.

Со стороны лабораторных показателей: повышение уровней трансаминаз до значений, более чем в 3 раза превышающих ВГН (1-2%), выраженное повышение уровней КФК более чем 5-кратное превышение ВГН (0.3-1%).

Профиль безопасности применения флувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной

гиперхолестеринемией, который оценивался в ходе двух клинических исследований, не отличался от установленного для взрослых. В обоих клинических исследованиях у детей и подростков отмечались нормальные процессы роста и полового развития.

Передозировка:

В плацебоконтролируемых исследованиях у 40 пациентов с гиперхолестеринемией, получавших Лескол форте в дозе 320 мг/сут в течение 2 недель, отмечалась хорошая переносимость.

При случайной передозировке препарата показано симптоматическое лечение и проведение всех необходимых мероприятий, обеспечивающих поддержание жизненно важных функций организма.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, вероятно, других биологически активных веществ - производных холестерина, при назначении этих препаратов беременным женщинам они могут нанести вред плоду. Поэтому ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы противопоказаны к применению при беременности, в период лактации (грудного вскармливания).

Женщинам детородного возраста в период применения препарата следует использовать надежные методы контрацепции. Если на фоне лечения препаратом этой фармакологической группы наступает беременность, лечение следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние различных лекарственных средств на флувастатин

При одновременном назначении флувастатина с безафибратом, гемфиброзилом, ципрофибратом или никотиновой кислотой каких-либо клинически значимых изменений биодоступности этих препаратов не отмечено. Однако поскольку при одновременном применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с вышеуказанными лекарственными средствами отмечалось повышение риска миопатии, применять такие комбинации следует с осторожностью.

Одновременное назначение флувастатина и таких мощных ингибиторов CYP3A4, как итраконазол и эритромицин, оказывает очень незначительное влияние на биодоступность флувастатина. Поскольку CYP3A4 не играет сколько-нибудь существенной роли в метаболизме флувастатина, можно ожидать, что и другие ингибиторы этого изофермента (кетоконазол, циклоспорин) не будут оказывать влияния на биодоступность флувастатина.

Поскольку флувастатин не взаимодействует с веществами, являющимися субстратами для изофермента CYP3A4, не ожидается его взаимодействия с грейпфрутовым соком.

Назначение флувастатина здоровым добровольцам, предварительно получавшим флуконазол (ингибитор CYP2C9), приводило к повышению AUC и C_{max} флувастатина в плазме на 84% и 44% соответственно. Хотя не было получено каких-либо клинических подтверждений изменения профиля безопасности флувастатина у пациентов, получавших предшествующее 4-дневное лечение флуконазолом, следует соблюдать осторожность при применении флувастатина совместно с флуконазолом.

Несмотря на возможную конкуренцию между флувастатином и субстратами изофермента CYP2C9, такими как диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин, по данным клинических исследований лекарственное взаимодействие маловероятно.

В клинических исследованиях у больных с пересаженной почкой, получавших стабильные поддерживающие дозы циклоспорина, не было отмечено клинически значимого повышения биодоступности флувастатина, назначаемого в суточной дозе до 40 мг. В другом исследовании при назначении Лескола Форте в дозе 80 мг больным с пересаженной почкой, получавшим стабильные поддерживающие дозы циклоспорина, отмечалось увеличение AUC и C_{max} флувастатина в 2 раза, по сравнению с показателями здоровых добровольцев. Несмотря на то, что увеличение AUC и C_{max} флувастатина не были клинически значимыми, следует соблюдать осторожность при применении такой комбинации.

Флувастатин следует принимать не менее чем через 4 ч после приема колестирамина, чтобы избежать значительного лекарственного взаимодействия из-за связывания препарата со смолой.

Существенных различий в гиполипидемическом действии флувастатина при назначении с вечерним приемом пищи или через 4 ч после него не наблюдалось.

При назначении флувастатина здоровым добровольцам, получавшим предшествующую терапию рифампицином, было отмечено уменьшение биодоступности флувастатина примерно на 50%. Хотя в настоящее время нет

убедительных клинических свидетельств изменения липидоснижающей активности флувастатина при его назначении больным, получающим длительное лечение рифампицином (например, при туберкулезе), тем не менее для достижения необходимого снижения уровня липидов может потребоваться соответствующая коррекция дозы флувастатина.

Одновременное назначение флувастатина с циметидином, ранитидином или омепразолом увеличивает биодоступность флувастатина, что не имеет клинического значения. Хотя исследования по изучению взаимодействия флувастатина с другими препаратами этих фармакологических групп не проводились, тем не менее, сколько-нибудь существенное влияние этих препаратов на биодоступность флувастатина маловероятно.

Влияние фенитоина на фармакокинетические параметры флувастатина весьма незначительно, поэтому изменять дозу флувастатина не требуется.

Не было отмечено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении флувастатина с пропранололом, дигоксином, лозартаном или амлодипином, поэтому при использовании подобных комбинаций не требуется мониторирования концентраций препаратов в плазме и коррекции их доз.

Влияние флувастатина на другие лекарственные средства

При одновременном применении флувастатина в дозе 80 мг (Лескол Форте) с циклоспорином изменения биодоступности последнего не отмечалось.

Изменения фармакокинетических параметров фенитоина при одновременном применении флувастатина относительно невелики и клинически незначимы, поэтому при использовании подобных комбинаций достаточно проводить общепринятое мониторирование концентраций фенитоина в плазме.

У здоровых добровольцев при приеме однократной дозы флувастатина и варфарина не отмечено неблагоприятного влияния на концентрацию варфарина в плазме и на протромбиновое время. Однако имеются очень редкие сообщения о кровотечениях и/или увеличении протромбинового времени, отмечавшихся у больных, находящихся на лечении флувастатином, при одновременном назначении варфарина или других производных кумарина. Поэтому у пациентов, находящихся на терапии варфарином или другими производными кумарина, рекомендуется мониторировать протромбиновое время в случае начала или отмены терапии флувастатином, а также в случае изменения его дозы.

У больных сахарным диабетом типа 2 (инсулиннезависимый), получающих лечение производными сульфонилмочевины (глибенкламид, толбутамид), добавление к терапии флувастатина не приводит к клинически значимым изменениям гликемического профиля.

У 32 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом, получавших лечение глибенкламидом, на фоне одновременного применения флувастатина в дозе 40 мг 2 раза/сут в течение 14 дней отмечалось увеличение средних значений C_{max}, AUC и $T_{1/2}$ глибенкламида примерно на 50%, 69% и 121% соответственно. При этом, глибенкламид в дозе от 5 мг до 20 мг обуславливал увеличение средних значений C_{max} и AUC для флувастатина на 44% и 51% соответственно. В этом исследовании не было отмечено изменений уровней глюкозы, инсулина и С-пептидов. Однако пациентам, принимающим одновременно флувастатин и глибенкламид, рекомендуется соответствующее наблюдение при повышении дозы флувастатина до 80 мг/сут.

Особые указания и меры предосторожности:

С *осторожностью* следует назначать препарат при заболеваниях печени в анамнезе или при злоупотреблении алкоголем, при предрасположенности к рабдомиолизу, при наследственных мышечных заболеваниях, случаях мышечной токсичности при применении других статинов или фибратов в анамнезе.

Всем больным рекомендуется проводить оценку функции печени перед началом лечения, через 12 недель после начала терапии или повышения дозы и периодически в процессе терапии.Если активность АСТ или АЛТ в 3 раза превышает ВГН и стойко сохраняется на этом уровне, лечение следует прекратить. В очень редких случаях наблюдался гепатит, который, возможно, был связан с приемом препарата и проходил после прекращения лечения.

При применении флувастатина описаны редкие случаи развития миопатии и имеются отдельные сообщения о развитии миозита и рабдомиолиза. У больных с диффузными миалгиями, мышечной слабостью или болезненностью и/или выраженным повышением уровня КФК следует заподозрить миопатию, миозит или рабдомиолиз. Больным необходимо рекомендовать незамедлительно сообщать о непонятных мышечных болях, болезненности или слабости мышц, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры.

В настоящий момент нет доказательств необходимости обязательного контроля концентрации КФК или других мышечных ферментов в плазме крови при отсутствии вышеперечисленных симптомов. Не следует проводить измерение концентрации КФК после физических нагрузок, а также при наличии любых других факторов, вызывающих повышение концентрации КФК.

Перед началом терапии рекомендуется провести измерение концентрации КФК перед началом терапии в следующих случаях: почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные мышечные заболевания (в анамнезе, в т.ч. в семейном), сведения в анамнезе о проявлениях мышечной токсичности при применении статинов или фибратов, злоупотребление алкоголем. У пожилых пациентов (старше 70 лет) следует оценить необходимость определения

уровня КФК при наличии других факторов, предрасполагающих к развиию рабдомиолиза.

В перечисленных случаях следует оценить ожидаемую пользу терапии и риск возникновения нежелательных явлений и тщательно наблюдать за пациентом. При выраженном исходном повышении концентрации КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН) следует провести ее повторное определение через 5-7 дней для подтверждения результата. При стойком выраженном повышении концентрации КФК (> 5×ВГН) не следует начинать лечение.

Во время терапии при возникновении мышечных симптомов (боль, слабость, судороги) у пациентов, получающих Лескол Форте, следует определить концентрацию КФК. Лечение следует прекратить при выраженном повышении концентрации КФК (> 5×ВГН).

При сильно выраженных мышечных симптомах, вызывающих дискомфорт ежедневно, и при менее выраженном повышении концентрации КФК (< 5×ВГН) следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

При разрешении симптомов и нормализации концентрации КФК возобновление лечения флувастатином или любым другим статином следует начинать с минимальной дозы и под тщательным наблюдением.

Было отмечено повышение риска развития миопатии при совместном назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и таких препаратов, как иммунодепрессанты (в частности, циклоспорин), фибраты, никотиновая кислота или эритромицин. Однако, по данным клинических исследований, при назначении флувастатина в комбинации с никотиновой кислотой, фибратами или циклоспорином случаи миопатии не отмечались. Имеются отдельные постмаркетинговые сообщения о случаях миопатии при одновременном применении флувастатина и циклоспорина. У больных, получающих подобную сопутствующую терапию, Лескол Форте следует применять с осторожностью.

В настоящее время нет данных о применении флувастатина у больных с таким редким заболеванием, как гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Использование в педиатрии

Было изучено применение флувастатина у **детей и подростков старше 9 лет** только с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Эффективность и безопасность применения флувастатина у детей и подростков старше 9 лет в течение периода, превышающего 2 года, не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Какие-либо данные о влиянии флувастатина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами отсутствуют.

При нарушениях функции почек

Поскольку флувастатин выводится в основном печенью и лишь менее 6% поступившей в организм дозы экскретируется с мочой, у **пациентов с нарушениями функции почек** любой степени тяжести нет необходимости проводить коррекцию дозы препарата.

При нарушениях функции печени

Противопоказание: активные заболевания печени или стойкое повышение концентрации сывороточных трансаминаз неясной этиологии

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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