

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Холетар 20 mg таблетки  
Холетар 40 mg таблетки

Holetar 20 mg tablets  
Holetar 40 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2020 631/32
Разрешение №	36591-2, 17-02-2017
Публикация №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg или 40 mg ловастатин (*lovastatin*).

Помощни вещества с известно действие:

	20 mg таблетки	40 mg таблетки
лактоза	132,01 mg	264,03 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Холетар 20 mg таблетки: кръгли, леко двойно изпъкнали, бледосини таблетки, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Холетар 40 mg таблетки: кръгли, леко двойно изпъкнали, бледозелени таблетки, делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хиперхолестеролемия

При първична хиперхолестеролемия - за понижаване на повишените концентрации на общия холестерол и LDL в плазмата в комбинация с диета в случаите, когато само диета и други нефармакологични средства самостоятелно не са довели до задоволителен резултат.

При смесена хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия - за понижаване на плазмените нива на холестерола.

#### Превенция на сърдечно-съдови заболявания

Като предпазно средство за предотвратяване на напредване на коронарна атеросклероза едновременно с диета, при пациенти с повишено ниво на плазмения холестерол.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка



Преди да получи Холетар, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да спазва тази диета по време на лечението с Холетар. Преди началото на лечението трябва да се изключи всяка причина за вторична хиперхолестеролемия.

### *Хиперхолестеролемия*

Обичайната начална доза е 20 mg / ден, приложена като еднократна доза по време на вечерното хранене.

Доказано е, че еднократна дневна доза, дадена по време на вечерното хранене е по-ефективна от същата доза, приета със сутрешното хранене, може би защото холестеролът се синтезира главно през нощта. Пациенти с лека до умерена хиперхолестеролемия могат да бъдат лекувани с начална доза от 10 mg Холетар. Корекции на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва на интервали от не по-малко от 4 седмици до максимум 80 mg дневно, приемани като еднократни или разделни дози, сутрин и вечер, по време на хранене. Разделните дози (т.е. два пъти дневно) са малко по-ефективни от еднократни дневни дози.

Дозировката на Холетар трябва да бъде намалена, ако стойностите на LDL-холестерола паднат под 1,94 mmol / L (75 mg/dl) или общите плазмени нива на холестерола паднат под 3,6 mmol / L (140 mg/dL).

### *Коронарна атеросклероза*

При проучванията за коронарна атеросклероза, при които е използван ловастатин, със или без съпътстваща терапия, използваните дози са от 20 до 80 mg дневно, приемани като еднократни или разделени дози. При двете проучвания, при които е прилаган ловастатин самостоятелно, дозата е понижавана когато общият плазмен холестерол е понижен под 2,85 mmol / L (110 mg/dL) или ако LDL-холестерол намалява под 2,1 mmol / L (80 mg/dL), съответно .

### *Съпътстващо лечение*

Ловастатин е ефективен като монотерапия или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини.

При пациенти, приемащи циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати или липидо-понижаващи дози на ниацин ( $\geq 1$  g/ ден) едновременно с Холетар, дозата на Холетар, не трябва да надвишава 20 mg/ден. При пациенти, приемащи амиодарон или верапамил едновременно с Холетар, дозата на Холетар не трябва да превишава 40 mg/ ден.

### *Бъбречна недостатъчност*

Тъй като Холетар не претърпява значима бъбречна екскреция, промяна на дозата не се налага при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $<30$  mL/min), дози над 20 mg/ден трябва да се обмислят внимателно и, ако се преценят, че са необходими, да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.4).

### *Старческа възраст*

При едно контролирано клинично изпитване, при група пациенти над 60-годишна възраст ефектите са били еднакви с тези на останалата популация и не е наблюдавано подчертано увеличение на честотата на нежеланите реакции -клинични и лабораторни находки.

### *Педиатрична популация*



### Дозировка при педиатрични пациенти (на възраст 10-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Препоръчителният обхват на дозиране е 10-40 mg/ дневно, максималната препоръчителна доза е 40 mg/ ден. Дозите трябва да се индивидуализират според препоръчителната цел на терапията (вж. точка 5.1). Пациенти, при които се цели понижаване на LDL-C с 20% или повече, за да се постигне целта, трябва да започнат лечение с 20 mg// ден Холетар. Начална доза от 10 mg може да е достатъчна при пациенти, нуждаещи се от по-малка редукция.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишаване на серумните трансминази.
- Холестаза.
- Миопатия.
- Бременност и кърмене.
- Алкохолизъм.
- Едновременно приложение с мощни СYP3A4 инхибитори (напр. мебефрадил, делавирдин, амлодипин, итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5).

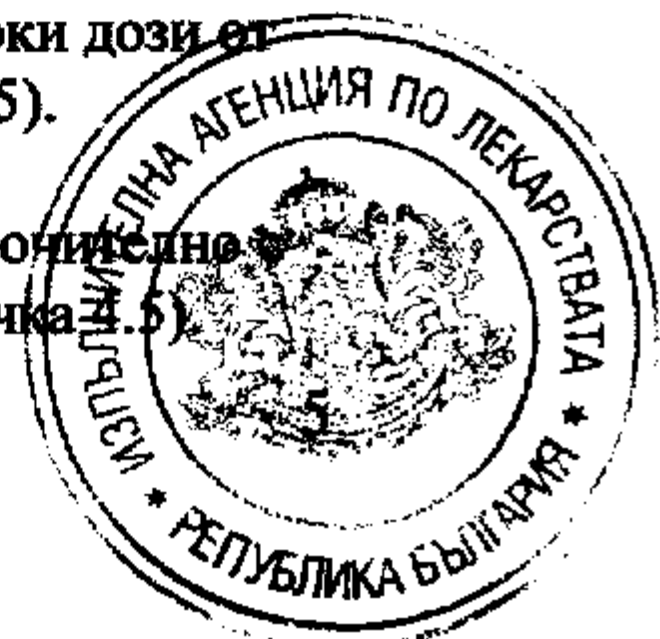
#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

##### Мускулни ефекти:

Ловастатин, подобно на другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога причинява миопатия, проявяваща се като мускулна болка, чувствителност или слабост, с повишаване на креатин киназата (СК) над 10 пъти горната граница на норма (ULN). Миопатията понякога приема формата на рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност, вторична миоглобинурия и с редки смъртни случаи. Рискът от миопатия се увеличава при високи нива на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност в плазмата

Рискът от миопатия / рабдомиолиза се увеличава при едновременна употреба на ловастатин със следните лекарства:

- Мощни инхибитори на СYP3A4, например, итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори или нефазодон, особено при по-високи дози ловастатин (виж по-долу, раздел 4.5, 5.1 и 5.2).
- Липидо-понижаващи лекарства, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно: гемфиброзил, други фибрати, липидо-понижаващи дози ( $\geq 1$  g/ ден) ниацин, особено при високи дози ловастатин (виж по-долу, точка 4.5).
- Други лекарства:
  - *Циклоспорин или даназол*, особено при по-високи дози ловастатин. (вж. точка 4.5, 5.1 и 5.2).
  - *Амиодарон или верапамил*: рискът от миопатия / рабдомиолиза се увеличава, когато амиодарон или верапамил се употребяват едновременно с по-високи дози от лекарства от класа на HMG-CoA редуктазните инхибитори (виж точка 4,5).
  - *Фузидова киселина*: има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация (виж точка 4.5).



Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако развие симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост..

Честотата и тежестта на миопатията ще се повиши, ако инхибитори на HMG-CoA редуктазата се прилагат в комбинация с лекарства, предизвикващи миопатия, като фибрати и ниацин. Едновременното приложение на ловастатин и гемфиброзил трябва да се избягва поради фармакокинетични взаимодействия (виж раздел 4.5)). Комбинирането на ловастатин с други фибрати или ниацин трябва да се ограничи при пациенти с тежка комбинирана хиперлипидемия и висок риск от сърдечно-съдови заболявания.

Както и при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, рискът от миопатия / рабдомиолиза е свързан с дозата. При клиничното проучване (EXCEL), при които пациентите внимателно са проследявани и някои взаимодействия си лекарства са били изключени, има един случай на миопатия сред 4933 пациенти, рандомизирани на ловастатин 20-40 mg дневно в продължение на 48 седмици и 4 сред 1649 пациенти, рандомизирани на 80 mg дневно

Както при различните други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, ловастатин се метаболизира от цитохром P450 изоензим 3A4 (CYP3A4). Някои вещества със значителен инхибиторен ефект върху този метаболитен път в терапевтични дози може да предизвикат подчертано повишение на плазмените нива на ловастатин и по този начин да увеличат риска от миопатия. Тези вещества включват имunosупресори (включително циклоспорин), мибефрадил (калциев антагонист от тетралолов тип), азоловите антимиотици итраконазол и кетоназол, макролидните антибиотици еритромицин и кларитромицин, HIV протеазни инхибитори, верапамил и антидепресанта нефазодон. Честотата на рабдомиолиза се увеличава, когато амиодарон се прилага едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, сродни на ловастатин.

Тъй като има очевидна връзка между повишената плазмена концентрация на активните метаболити на ловастатин и миопатията, пациенти, лекувани с имunosупресори, не трябва да получават повече от 20 mg дневно (виж раздел 4.2 ). При установяване на забележимо повишение на нивата на СК или при диагностициране или подозрение за миопатия лечението с ловастатин трябва да се преустанови веднага.

Инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и антимиотичните лекарствени продукти, (азоловите производни), инхибират холестероловата синтеза в различни точки от веригата на синтеза. Пациенти, получаващи лечение с циклоспорин, трябва да преустановят терапията с ловастатин, ако се наложи системно антимиотично лечение с азолови производни.

Пациентите, лекувани с ловастатин, трябва внимателно да се проследяват при необходимост и от системно антимиотично лечение с азолови производни.

Лечението с ловастатин трябва временно да се прекъсне или да се преустанови при пациенти със състояния, които предразполагат към развитие на бъбречна недостатъчност, като сериозна остра инфекция, хипотензия, голяма операция, травма, тежко метаболитно, ендокринно заболяване или нарушение на електролитния баланс или неконтролирана епилепсия.

Пациентът трябва да се насърчава да съобщава незабавно, ако получи необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост на мускулите, особено ако това е свързано с общо неразположение или фебрилитет.

#### *Измерване на СК*

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след усилен тренировка или при наличието на някаква правдоподобна причина за алтернативно повишаване СК, тъй като това затруднява тълкуването на стойностите на СК. Ако стойностите на СК са значително повишени в началото



(> 5 x ULN), те трябва да бъдат повторно измерени в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждаване на резултатите.

#### *Преди започване на лечението*

Всички пациенти, започващи терапия с ловастатин, или при повишаване на дозата на ловастатин, трябва да бъдат предупредени за риска от миопатия и уведомени да съобщават своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.

Изисква се повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. За да се установи референтната стойност в началото на лечението, стойностите на СК трябва да се измерят преди започване на лечението в следните ситуации:

- Старческа възраст (възраст > 70 години)
- Бъбречно увреждане
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно нарушение
- Минала анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

При пациенти в старческа възраст (по-възрастни от 70-години) необходимостта от такива изследвания трябва да се прецени в съответствие с наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза.

При такива ситуации, рискът от лечението трябва да се разглежда във връзка с възможната полза, като се препоръчва клинично проследяване. Ако пациентът вече е получавал нарушение на мускулите при лечение с фибрат или статин, лечението с друг член на класа лекарства, трябва да се започва с повишено внимание. Ако стойностите на СК са значително повишени в началото (> 5 x ULN), лечението не трябва да започва.

#### *По време на лечението*

Ако пациент получи мускулни болки, слабост или крампи, докато получава лечение със статин, неговите СК нива трябва да бъдат измерени. Ако тези стойности, при отсъствие на усилените тренировки, са значително повишени (> 5 x ULN), лечението трябва да бъде спряно. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и ако СК нива са <5 x ULN, трябва да се обмисли спиране на лечението. Ако има съмнение за каквато и да е друга причина за миопатия, лечението трябва да се преустанови.

Ако симптомите отшумят и стойностите на СК се върнат към норма, повторното назначаване на статин или назначаването на алтернативен статин трябва да стане от най-ниската доза и при внимателно проследяване.

По време или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини.

Лечението с ловастатин трябва да бъде временно спряно за няколко дни преди голяма планова операция и когато предстои медицинска и хирургическа интервенция.

Следователно:

1. Използването на ловастатин едновременно с мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори или нефазодон) трябва да се избягва. Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин не може да се избегне, терапията с ловастатин трябва да бъде спряна по време на курса на лечение. Едновременната употреба с други



лекарства, които имат мощен инхибиращ ефект върху СУР3А4 в терапевтични дози, трябва да се избягва, освен ако ползите от комбинираната терапия не надхвърлят повишения риск.

2. Дозата на ловастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати или липидопонижаващи дози ( $\geq 1$  g / ден) ниацин. Комбинираната употреба на ловастатин с гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако полза на по-нататъшна промяна в нивата на липидите превишава повишения риск от тази лекарствена комбинация. Ползите от използването на ловастатин при пациенти, получаващи други фибрати, ниацин, циклоспорин или даназол трябва да бъдат внимателно преценени срещу рискове от тези лекарствени комбинации. Добавяне на фибрати или ниацин към ловастатин обикновено осигурява малко допълнително намаление на LDL-C, но може да бъде получено по-нататъшно намаляване на TG, и по-нататъшно повишение на HDL-C. Комбинации от фибрати или ниацин с ниски дози на ловастатин са били използвани без миопатия в малки, краткосрочни клинични проучвания при внимателно проследяване.

3. Дозата на ловастатин не трябва да надвишава 40 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с амиодарон или верапамил. Комбинираната употреба на ловастатин в дози по-високи от 40 mg дневно с амиодарон или верапамил трябва да се избягва, освен ако клиничната полза не превишава повишения риск от миопатия.

4. Холетар не трябва да се прилага едновременно с лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението фузидова киселина. При пациенти, при които използването на лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина е крайно наложително, лечението със статини трябва да се преустанови по време на периода на лечение с фузидова киселина. Лечението със статини може да бъде отново започнато седем дни след последната доза на фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, при които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например, при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Холетар и фузидова киселина трябва да се разглежда случай по случай и под строго лекарско наблюдение.

5. Всички пациенти, започващи терапия с ловастатин, или при повишаване на дозата на ловастатин, трябва да бъдат предупредени за риска от миопатия и да бъдат уведомени да докладват своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Лечението с ловастатин трябва да бъде преустановено незабавно, ако се диагностицира миопатия, или се подозира такава. Наличието на тези симптоми и / или ниво на СК > 10 пъти горна граница на нормата показват миопатия. В повечето случаи, когато пациентите са спрели своевременно лечението, мускулни симптоми и СК изчезват. Трябва да се има предвид необходимостта от периодично определяне на СК при пациенти, започващи терапия с ловастатин или чиято доза се увеличава, но няма гаранция, че такъв мониторинг ще попречи на развитието на миопатия.

6. Много от пациентите, които са развили рабдомиолиза, при терапия с ловастатин, са имали усложнена медицинска история, включително бъбречна недостатъчност, обикновено като следствие от дългогодишен захарен диабет. Такива пациенти заслужават по-внимателен мониторинг. Лечението с ловастатин трябва да бъде временно спряно няколко дни преди планова голяма операция и когато е необходима медицинска или хирургическа интервенция.

#### Чернодробно увреждане

При първоначалните клинични проучвания, значително (повече от 3 пъти ULN) повишение на трансаминазите е настъпило при няколко пациенти, което обикновено се е проявило от 1 до 12 месеца след началото на терапията с ловастатин, но без развитие на жълтеница или други клинични признаци или симптоми. Няма данни за свръхчувствителност. Биопсия на черния дроб е била направена при един от тези пациенти и тя е показала лек фокален хепатит. Някои от





тези пациенти са имали отклонения в чернодробните функционални тестове преди терапията с ловастатин и / или са консумирали значителни количества алкохол. При пациенти, при които е било прекъснато лечението или е било прекратено поради повишаване на трансaminaзите, включително и при пациента, на който е направена чернодробна биопсия, стойностите на трансaminaзите са се понижавали бавно, до достигане на нивата от преди лечението.

При 48-седмичното проучване, EXCEL, извършено сред 8 245 пациенти, значително (повече от 3 пъти ULN) увеличение на серумните трансaminaзи при последващите тестове, е била 0,1% при плацебо, 0,1% при 20 mg/ ден, 0,9% при 40 mg/ ден и 1,5% при 80 mg/ ден при пациенти на ловастатин (вж. точка 5.1).

Препоръчително е, да се извършват чернодробни функционални тестове преди започване на терапията при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване, или когато има други клинични показания. Препоръчва се, чернодробните функционални тестове да се извършват при всички пациенти преди да се използва ловастатин 40 mg или повече дневно и след това когато има клинични показания.

Ако серумните нива на трансaminaзите нараснат до повече от три пъти горната граница на нормата, потенциалният риск от продължаване на лечението с ловастатин трябва да бъде преценена по отношение на очакваните ползи. Измерването на трансaminaзите трябва да се повтори своевременно, ако тези повишения са устойчиви или нарастват, лекарството трябва да се спре.

Както и при други липидо-понижаващи агенти, има съобщения за умерено (по-малко от три пъти горната граница на нормата), повишаване на серумните трансaminaзи по време на терапията с ловастатин (вж. точка 4.8). Тези промени се появяват скоро след започване на терапията с ловастатин, обикновено са били преходни и не са били придружени от никакви симптоми, не е било необходимо прекъсване на лечението.

Лекарството трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и / или имат минала анамнеза за чернодробно заболяване. Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансaminaзи е противопоказание за използването на Холетар (вж. точка 4.3).

#### Офталмологичен преглед

При отсъствието на каквато и да било лекарствена терапия, в резултат на застаряването на населението, с течение на времето се очаква увеличение в разпространението на помътняването на лещата. Дългосрочните данни от клиничните проучвания не показват неблагоприятен ефект на ловастатин върху човешките лещи.

#### Хомозиготна хиперхолестеролемия

Ловастатин не е толкова ефективен при пациенти, страдащи от рядката хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Това може да се дължи на факта, че тези пациенти нямат функциониращи LDL-рецептори. Изглежда при тези хомозиготни пациенти вероятността ловастатин да повиши нивата на серумните трансaminaзи е по-голяма.

#### Хипертриглицеридемия

Ловастатин само умерено понижава концентрацията на триглицеридите, така че употребата му не е показана в случай, когато хипертриглицеридемията е основното терапевтично показание (при хиперлипидемия тип I, IV и V).

#### Вторична хиперхолестеролемия



В случаите на вторична хиперлипидемия (причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром) първо трябва да се лекува основното заболяване.

#### Антагонисти на витамин К

Съществува риск от засилен ефект на антагонистите на витамин К (виж раздел 4.5, кумаринови производни).

#### Бъбречно увреждане

Ловастатин трябва да се прилага внимателно при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) (виж раздел 4.2).

#### Интерстициална белодробна болест

Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест са наблюдавани при някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статина трябва да се прекрати.

#### Педиатрична употреба

Безопасността и ефективността на ловастатин при пациенти на 10-17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били оценявани при контролирани клинични проучвания за 48 седмици, провеждани при подрастващите момчета и контролирани клинични проучвания с продължителност 24 седмици при момичета, които са били на възраст, най-малко една година след началото на ментструацията. При пациентите, лекувани с ловастатин профилът на нежеланите реакции по принцип е подобен на тази на пациентите, лекувани с плацебо. Дози, по-големи от 40 mg, не са изследвани при тази популация. При тези ограничени контролирани проучвания не са отбелязани видими ефекти върху растежа и половото съзряване при младежите или върху продължителността менструалния цикъл при девойките. (Виж раздел 4.2, 4.8 и 5.1.). Девойките трябва да бъдат консултирани относно подходящи контрацептивни методи, докато са на лечение с ловастатин (виж раздел 4.3, 4.4 и 4.6). Ловастатин не е проучван при пациенти в предпубертета на възраст по-малки от 10 години.

#### Старческа възраст

При едно контролирано проучване при пациенти в старческа възраст над 60-години, ефикасността е подобна на тази, наблюдавана сред популацията като цяло, и не е имало видимо увеличение в честотата на клиничните и лабораторните данни за нежелани реакции.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При пациенти с рядката хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, ловастатин е по-малко ефективен, вероятно защото тези пациенти нямат функционални LDL рецептори. Има по-голяма вероятност ловастатин да повиши серумните трансминази (вж. точка 4.8) при тези хомозиготни пациенти.

#### Хипертриглицеридемия

Ловастатин има умерен ефект за намаляване на триглицеридите и той не е показан при абнормна хипертриглицеридемия (т.е., хиперлипидемия тип I, IV и V).

#### Захарен диабет



Някои данни показват, че статините като клас лекарства повишават кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, могат да доведат до хипергликемия, да са необходими прилагането на подходящи мерки за диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск със статините и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. Пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol / L, ИТМ > 30kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония), следва да се проследяват клинично и биохимично в съответствие с националните ръководства.

#### Важна информация относно някои от помощните вещества

Холетар съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към глюкоза, Ларр лактазна недостатъчност или глюкоза-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми навзаимодействие**

##### Взаимодействия с липидо-понижаващи лекарства, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно

Рискът от миопатия се увеличава също и от следните липидо-понижаващи лекарства, които не са мощни инхибитори на СYP3A4, но които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно.

- Гемфиброзил
- Други фибрати
- Ниацин (никотинова киселина) ( $\geq 1$  g/ ден). Виж раздел 4.4.

##### СYP3A4 Взаимодействия

Ловастатин се метаболизира от СYP3A4, но няма СYP3A4 инхибираща активност и затова не се очаква да повлияе на плазмените концентрации на други лекарства, метаболизирани от СYP3A4. Мощните инхибитори на СYP3A4 (по-долу) увеличават риска от миопатия чрез намаляване на елиминирането на ловастатин. Тези инхибитори са: циклоспорин, мибефрадил, итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори, верапамил, и нефазодон (вж. раздел 4.4, 5.1 и 5.2).

##### Други лекарствени взаимодействия

Циклоспорин или даназол: Рискът от миопатия / рабдомиолиза се увеличава при едновременно приложение на циклоспорин или даназол, особено при високи дози на ловастатин (виж точка 4.4, 5.1 и 5.2).

Амиодарон или верапамил: Рискът от миопатия / рабдомиолиза се увеличава, когато амиодарон или верапамил се употребяват едновременно с по-високи дози лекарства от класа на HMG-CoA редуктазните инхибитори (вж. точка 4.4).

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен при едновременното прилагане на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен или и двата) все още е неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти получаващи тази комбинация.

Ако лечението със системна фузидова киселина е необходимо, лечението с ловастатин трябва да се преустанови по време на периода на лечение на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

##### Други взаимодействия



Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират СУР3А4 и може да увеличи плазмените нива на лекарства, метаболизирани от СУР3А4. Ефектът на стандартна консумация (една 250- ml чаша дневно) е минимален (34% увеличение на активната плазмена инхибиторна активност на HMG-CoA редуктазата, измерена чрез площта под кривата концентрация-време) и няма клинично значение. Въпреки това, много големи количества (над 1 литър дневно) значително увеличаване на плазмените нива на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност по време на лечение с ловастатин и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

#### Кумаринови производни

Когато се прилагат едновременно ловастатин и кумаринови антикоагуланти, при някои пациенти може да се удължи протромбиновото време. Препоръчително е, при пациенти, приемащи антикоагуланти, преди началото на терапията с ловастатин и достатъчно често след това да се проследява протромбиновото време, за да се гарантира, че няма значителна промяна. След като е документирано стабилно протромбиново време то може да се проследява на интервали и това обикновено се препоръчва при пациенти на терапия с кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на ловастатин се променя, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с ловастатин не е свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### *Жени в детородна възраст*

Ловастатин трябва да се прилага при жени в детородна възраст, само когато има много малка вероятност тези пациентки да забременеят. Ако пациентката забременее по време на приема на ловастатин, лекарството трябва да се прекрати незабавно и пациентката трябва да бъде уведомена за потенциалните рискове за плода.

##### *Бременност*

Холетар е противопоказан при бременност.

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с ловастатин при бременни жени. Има редки съобщения за вродени аномалии след вътрематочна експозиция с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Въпреки това, при анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместър на ловастатин или друго лекарство от класа на HMG-CoA редуктазните инхибитори, честотата на вродените аномалии е сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. Този брой бременности е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5-кратно или по-голямо нарастване на вродени аномалии на фона на общата честота.

Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациенти, приемащи ловастатин или друго лекарство от класа на HMG-CoA редуктазните инхибитори се различава от този, наблюдаван в общата популация, лечението на майката с ловастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е предшественик на биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено спирането на липидо-понижаващите лекарства по време на бременността трябва да има слабо влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини, Холетар не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Холетар трябва да бъде спряно по време на бременността или докато не се установи, че жената не е бременна. (Вж. точка 4.3).

##### *Кърмене*



Не е известно дали ловастатин се екскретира в човешкото мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в майчиното мляко и поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените, приемащи Холетар не трябва да кърмят бебета си (вж. точка 4.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ловастатин няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работата с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини, трябва да се вземе под внимание, че може да се получи замаяване, за което се съобщава рядко при постмаркетинговия опит.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Очакваната честота на нежеланите лекарствени реакции са групирани, както следва:

- Много чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- Нечести ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),
- Редки ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ),
- Много редки ( $< 1/10\ 000$ ),
- С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни).

##### Нарушения на имунната система

- Много редки: свръхчувствителност, която може да се прояви като анафилаксия, ангионевротичен оток, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, позитивен тест за антинуклеарни (антитела (ANA)), повишена скорост на утаяване на еритроцитите, артрит и артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, еритема на лицето, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, тремор, затруднено дишане и общо неразположение

##### Психични нарушения

- Много редки: кошмари

##### Нарушения на нервната система

- Чести: главоболие, виене на свят
- Нечести: дисгеузия
- Много редки: парестезии, периферна невропатия

##### Нарушения на очите

- Чести: замъглено зрение

##### Стомашно-чревни нарушения

- Чести: запек, диария, подуване на корема, гадене, коремни болки, диспепсия
- Нечести: сухота в устата
- Много редки: повръщане, анорексия

##### Хепатобилиарни нарушения

- Много редки: хепатит, холестатична жълтеница

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Чести: обриви
- Нечести: сърбеж
- Много редки: алопеция



#### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

- Чести: миалгия, мускулни крампи
- Редки: миопатия, рабдомиолиза
- С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението*

- Нечести: умора

#### *Изследвания*

- Редки: персистиращо увеличение на серумните аминотрансферази, повишени алкална фосфатаза и билирубин, повишаване на серумната СК (виж точка 4.4)

Следните нежелани реакции са наблюдавани при някои статини:

- Нарушения на съня, включително безсъние и кошмари
- Загуба на паметта
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4)

При 48-седмично, разширено клинично проучване на ловастатин (EXCEL проучване) сравняващо ловастатин с плацебо, нежеланите съобщения са подобни на тези на първоначалните проучвания, като между честотата при лекарството и плацебо не е имало статистически различия.

Следните допълнителни нежелани реакции са били съобщени, след пускане на лекарството на пазара: хепатит, холестатична жълтеница, повръщане, анорексия, парестезия, периферна невропатия, нарушения на паметта, психични нарушения, включително тревожност, депресия, еректилна дисфункция, алоpecia, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе, включително синдром на Stevens-Johnson.

Синдром на свръхчувствителност е бил наблюдаван рядко, който е включвал една или повече от следните характеристики: анафилаксия, ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматоидна полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, положителен ANA, увеличение на СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, зачервяване на лицето, втрисане, задух и неразположение.

#### Резултати от лабораторни изследвания

Значително и трайно увеличение на серумните трансминази е докладвано рядко (вж. точка 4.4). Има съобщения за други нарушения на чернодробната функция, включително повишена алкална фосфатаза и билирубин. Има съобщения за повишаването на серумните нива на СК (отнесени към некардиологична фракция на СК). Те обикновено са леки и преходни, за значително повишение е докладвано рядко (вж. точка 4.4).

#### Педиатрични пациенти (на възраст 10-17 години)

При 48-седмично контролирано проучване при юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (N = 132) и 24-седмично контролирано проучване при момичета, които са на възраст най-малко 1 година след начало на менструация, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (N = 54), безопасността и профилът на поносимост на групите, лекувани с ловастатин (10 до 40 mg дневно), като цяло е подобен на този на групите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4 и 5.1).

#### Съобщаване на предозирани нежелани реакции



Докладването на подозираните нежелани реакции, след разрешение на лекарствения продукт е важно. То позволява по-нататъшен мониторинг на съотношението полза / риск на лекарствения продукт. Изисква се медицинските специалисти да докладват за всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

До придобиването на допълнителен опит не може да се препоръча специфично лечение на предозирането с ловастатин. Следва да се предприемат общи мерки като чернодробната функция трябва да бъде проследявана.

Не е известно към момента дали ловастатин и неговите метаболити могат да се диализират.

Пет здрави доброволци са получавали до 200 mg ловастатин като еднократна доза без клинично значими нежелани лекарствени реакции. Има съобщения за няколко случая на случайно предозиране, никой от пациентите не е имал никакви специфични симптоми, както и всички пациенти са се възстановили без последствия. Максималната приета доза е 5-6 g.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG CoA редуктазни инхибитори, АТС код: C10AA02.

##### *Механизъм на действие*

Ловастатин, неактивен лактон, след перорално приложение се хидролизира до съответната хидрокси киселина. Тази киселина инхибира ензима 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата, ензим, който катализира ранно и скорост-ограничаващо стъпало в биосинтезата на холестерола.

##### *Фармакодинамични ефекти*

При клиничните изпитвания ловастатин е намалил серумните концентрации на общия холестерол и на LDL- и VLDL-холестерол (липопротеин с ниска и много ниска плътност). Ловастатин е предизвикал също и умерено увеличение на HDL-холестерол (липопротеин с висока плътност) и е намалил плазмените триглицериди. Активната форма на ловастатин е специфичен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензимът, който катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат. Тъй като превръщането на HMG-CoA в мевалонат е ранно стъпало на биосинтезата на холестерола, счита се, че лечението с ловастатин няма да предизвика натрупване на токсични стероли.

Освен това, самият HMG-CoA бързо се превръща в ацетил-CoA, който е част от много процеси на биосинтеза в организма.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

При опити с животни (перорално приложение), ловастатин е показал висока чернодробна селективност, като много по-високи концентрации са намерени там отколкото в другите тъкани. Ловастатин се подлага на екстензивно метаболизиране при първо преминаване през черния дроб, основно място на действие на веществото, с последваща екскреция в жлъчката.



След перорално приложение на ловастатин на доброволци 10% от дозата се екскретира в урината и 83% във фекалиите. Ловастатин и неговата бета-хидрокси киселина се свързват с плазмените протеини при човека (повече от 95%). Изследванията върху животни са показали, че ловастатин преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентарната бариера. Максимална плазмена концентрация на ловастатин и активния му метаболит се достига за 2 до 4 часа след приложението. Плазмените концентрации са линейни до доза от 120 mg ловастатин. При ежедневно приложение равновесни плазмени концентрации се достигат между 2-ия и 3-ия ден. При приложение на гладно достигнатата концентрация на ловастатин и активния метаболит съответства на 2/3 от плазмената концентрация при приложение непосредствено след обичайно хранене.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното приложение на ловастатин във високи дози води до токсични ефекти в различни животински видове, които се отдават на прекомерно изразено фармакологично действие. Основните таргетни органи са били черният дроб и ЦНС. При проучвания върху кучета в изолирани случаи е наблюдавано образуване на катаракта след приложение на ловастатин във високи дози; въз основа на нивата на AUC обаче изглежда, че границата на безопасност е достатъчно висока по отношение на терапевтичната доза за човека.

Не са намерени данни за генотоксичен потенциал при набор (*in-vitro* и *in-vivo*) от генетични токсикологични тестове.

Повишена честота на тумори е наблюдавана след приложение на ловастатин при продължителни изследвания върху мишки и плъхове, провеждани с цел изследване на туморогенния потенциал.

Вид	Относителна експозиция (в сравнение с терапевтичната експозиция при човека) въз основа на нивата на AUC	Наблюдавани тумори
Плъх	2 – 7	Хепатоцелуларни карциноми
Мишка	1 – 2	Папиломи на сквамозния (нежлезист) епител на стомашната лигавица *
Мишка	3 – 4	Хепатоцелуларни карциноми и аденоми
Мишка	4	Белодробни аденоми

\* При хората стомашната лигавица се състои изключително от жлезист епител

Значението на тези находки за продължителното лечение при хората все още е неясно.

При репродуктивните токсикологични изследвания са наблюдавани фетални скелетни малформации след приложение на високи дози (800 mg/kg дневно) на плъхове и мишки. При плъховете не са наблюдавани малформации в потомството при дози до 15 mg/kg дневно (MTD).

Фертилитетът на кучета, третирани с дози от 20 mg/kg дневно, е бил увреден, но изследванията на фертилността при плъхове са били отрицателни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Холетар 20 mg таблетки:  
 лактоза монохидрат  
 бутилхидроксианизол





прежелатинизирано нишесте  
оцветител синьо V багрило (E131)  
царевично нишесте  
микрористална целулоза  
магнезиев стеарат (E572)

Холетар 40 mg таблетки

лактоза монохидрат  
бутилхидроксианизол  
оцветител хинолиново жълто (E104)  
прежелатинизирано нишесте  
оцветител синьо V багрило (E131)  
царевично нишесте  
микрористална целулоза  
магнезиев стеарат (E572)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

5 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистерна опаковка (Alu фолио, PVC /PVDC фолио): картонена опаковка от 20, 30 таблетки от 20 mg.

Блистерна опаковка (Alu фолио, PVC /PVDC фолио): картонена опаковка от 20, 30 таблетки от 40 mg.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални указания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020631  
20020632

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първа регистрация: 25.07.2002  
Дата на последно подновяване: 20.08.2007



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

