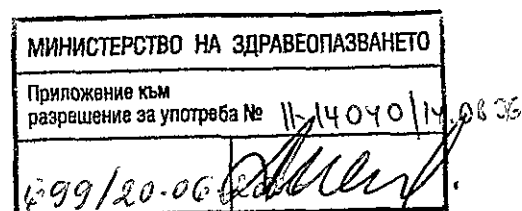


# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**MEDOSTATIN® 20**

**(Lovastatin)**



## 1. Наименование на лекарствения продукт

Medostatin® 20 / Медостатин 20

## 2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка Medostatin® съдържа 20mg Lovastatin

Lovastatin: {1S-[1α(R\*),3α,7β,8β(2S\*,4S\*),8αβ]}-1,2,3,7,8,8α-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl-2-methylbutanoate

Молекулна формула: C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>

Молекулно тегло: 404.55

## 3. Лекарствена форма

Таблетки

## 4. Клинични данни

### 4.1. Показания



Medostatin® (lovastatin) е показан за намаление на повишените нива общ и LDL холестерол при пациенти с първична холестеролемия (тип IIa и IIb), когато отговорът към диета с ограничение на наситените мазнини и холестерол и другите нефармакологични мерки самостоятелно е неадекватен.

Терапевтичната ефективност на lovastatin при пациенти с тип III хиперхолестеролемия, или при пациенти с повишени нива на общ холестерол поради повишени стойности на липопротеини с междинна плътност (IDL) не е изучавана.

Не е установено, дали промените в нивата на липопротеините, включително и намалението на серумния холестерол, под действието на lovastatin, оказва влияние върху заболяемостта и смъртността от съдечно-съдови заболявания.

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета преди да започне лечението с lovastatin, което трябва да продължи и по време на лечението с лекарствения продукт. Medostatin® трябва да се прилага по време на хранене.

Препоръчва се начална доза от 20mg дневно, приемана еднократно с вечерното хранене. При пациенти с много високи концентрации на холестерол (>300mg/dl по време на диетата), началната доза може да бъде 40mg / дневно. Препоръчаните дози са от порядъка на 20 до 80 mg /



дневно, приемани еднократно или на два приема. Препоръчителната максимална дневна доза е 80mg. Дозата трябва да се индивидуализира според получения отговор от пациента. Коригиране на дозата се прави на интервали четири седмици или повече.

Максималната дневна доза lovastatin на пациенти, приемащи едновременно имunosупресивни лекарствени продукти, е 20mg.

По време на лечението с Medostatin® концентрацията на холестерол трябва да се изследва периодично. Ако холестеролът се понижи под желаното ниво, дозата на lovastatin трябва да се понижи.

Придружаващо лечение: Предварителни наблюдения показват, че понижаващия холестерола ефект на lovastatin, и ефекта на cholestyramine, засилващ секрецията на жлъчни киселини, са адитивни.

Дозиране при бъбречна недостатъчност: При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност не е необходимо адаптиране на дозата, тъй като бъбречното елиминиране на lovastatin е малко. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) трябва внимателно да се прецени повишаване на дозата над 20 mg / дневно.

### 4.3. Противопоказания

Приложението на lovastatin е противопоказано при пациенти със свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества на таблетката. Също при пациенти с активно



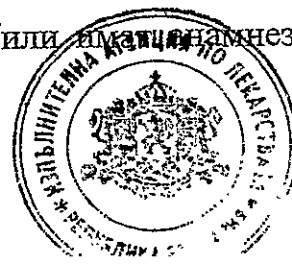
чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансaminaзи.

Подобно на всички лекарствени продукти от този фармакотерапевтичен клас, приложението на lovastatin по време на бременност и кърмене е противопоказано.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

Общи: Преди започване на лечение с lovastatin, трябва да се направи опит за контролиране на хиперхолестеролемията с подходяща диета, упражнения, намаление на теглото при пациенти със затлъстяване, или лечение на съпътстващи заболявания (като захарен диабет, хипотиреоидизъм и други).

Чернодробна дисфункция: По време на лечение с lovastatin трябва да се изследват чернодробните функционални проби. Серумните трансaminaзи, включително ALT (SGPT), трябва да се мониторира преди началото на лечението и след това на всеки 4 до 6 седмици през първите 15 месеца от лечението, а след това на шест месечни интервали. На пациенти с повишение на нивата на серумните трансaminaзи, трябва да се обърне специално внимание, и при тези пациенти, изследването трябва да се повтори и след това да се извършва по-често. Ако нивата на трансaminaзите показват данни за прогресия, особено ако са се повишили три пъти на горните стойности на нормата и персistirат, приемът на лекарственият продукт трябва да се прекрати. Лекарственият продукт трябва да се използва с внимание при пациенти които консумират големи количества алкохол и/или имат анамнеза за



чернодробно заболяване в миналото. Активно чернодробно заболяване или необяснимо повишение на чернодробните трансаминази са противопоказание за употребата на lovastatin.

Скелетна мускулатура: При лечение с lovastatin може да се появи миалгия. При лекувани с lovastatin пациенти често може да се наблюдава транзиторно умерено повишение на нивата на креатин фосфокиназата. Въпреки това само 0.5 % от пациентите развиват миопатия (миалгия или мускулна слабост, свързани с повишените нива на СРК). Миопатия трябва да се предполага при всеки пациент с дифузни мускулни болки, мускулна чувствителност или слабост, и/или изразено повишение на СРК. Пациентите трябва да бъдат посъветвани веднага да съобщят за необясними мускулна болка, чувствителност или слабост, особено ако се съпътстват с прилошаване или висока температура. Ако се прояви подчертано повишение на нивата на СРК или се диагностицира, или подозира миопатия, лечението с lovastatin трябва да се преустанови.

Повечето от пациентите, развили миопатия (включително рабдомиолиза), докато са получавали lovastatin, са приемали едновременно и лечение с имunosупресивни лекарствени продукти, gemfibrozil или понижавачи липидите дози nicotinic acid. При пациенти със сърдечна трансплантация, получавачи едновременно cyclosporin и lovastatin 20mg / дневно, средните плазмени нива на активните метаболити на lovastatin са повишени до приблизително четири пъти над очакваните нива. Поради очевидната връзка между повишените плазмени нива на активните метаболити на lovastatin и миопатията, при пациенти, получавачи имunosупресивни средства дневната



трябва да надвишава 20mg / дневно. Дори при тази доза, трябва внимателно да се преценят и мониторират, ползите и рисковете от употребата на lovastatin от пациенти на имunosупресивна терапия.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Имуносупресивни лекарствени продукти. Gemfibrozil, Niacin (nicotinic acid), Erythromycin: Виж предупреждения и предпазни мерки – скелетна мускулатура

Антикуагулатни от кумаринов тип: Lovastatin повишава умерено протромбиновото време при пациенти получаващи кумаринови антикоагуланти. При тези пациенти трябва преди започване на lovastatin да се определи протромбиновото време и достатъчно често по време на лечението, за да установи дали не се получило значителна нарушение на протромбиновото време. Същата процедура трябва да бъде повторена при промяна на дозата на lovastatin.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Бременност: категория X

Не е установена безопасността при бременни жени. Lovastatin е показал, че предизвиква скелетни малформации при мишки и плъхове при плазмени нива 40 пъти над експозицията при хора. Когато лекарственият продукт е прилаган при мишки, плъхове и зайци в пониски дози (3 до 8 пъти над обичайните човешки дози) не са наблюдавани фетални малформации. Редки съобщения за конгенитални малформации са получени след интраутеринно прилагане на HMG-



CoA редуктазни инхибитори. Има съобщение за тежки вродени костни деформации, трахео-езофагеална фистула, и анална атрезия (асоциация на Vater) при дете, родено от жена, получавала lovastatin и dexroamphetamine sulphate по време на първия триместър от бременността.

Lovastatin трябва да се прилага на жени в репродуктивна възраст, само ако тези пациентки е малко вероятно да забременеят и са информирани за потенциалните рискове. Ако жената забременее, докато получава lovastatin, лекарствения продукт трябва да се спре и пациентката отново да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Не е известно дали lovastatin се екскретира в кърмата. Поради наличието на възможност за сериозни нежелани реакции от страна на кърмачето, жените получаващи лекарствения продукт трябва да преустановят кърменето.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Lovastatin не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Lovastatin като цяло се понася добре. Нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки и преходни.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, проявяващи се с честота по-голяма от 1% са:



Стомашно-чревни: запек, диспепсия, газове, коремна болка / крампи, киселини в стомаха, гадене;

Мускулноскелетни: мускулни крампи, миалгия;

Нервна система / психиатрични: световъртеж, главоболие;

Кожа: обрив / сърбеж;

Сетивни органи: неясно виждане, промяна във вкуса.

Други клинични нежелани реакции, съобщени като възможно или определено свързани с лекарствения продукт при 0.5 до 1.0% от пациентите са:

Тялото на цяло: болка в гърдите;

Стомашно-чревни: киселинна регургитация, сухота в устата, повръщане;

Мускулно-скелетни: болка в краката, болка в раменете, артралгия;

Нервна система / психиатрични: безсъние, парестезия;

Кожа: алопеция, сърбеж;

Сетивни органи: очно дразнене.

Съпътстваща терапия: Когато lovastatin се прилага съвместно с други понижаващи липидите лекарствени продукти (gemfibrozil, probucol и други), или с имуносупресори, има повишена честота на развитие на миопатия (виж “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

С лекарствени продукти от тези класове са съобщени следните нежелани лекарствени реакции. Не всички ефекти, изредени по-долу се свързват с лечението с lovastatin.

Скелетни: мускулни крампи, миалгия, миопатия, рабдомиолиза, артралгия;





Неврологични: дисфункция на определени краниални нерви (включително нарушения във вкуса, нарушения на екстраокуларните движения, фациална пареза), тремор, замайване, световъртеж, загуба на паметта, парестезия, периферна невропатия, парализа на периферните нерви, безпокойство, безсъние, депресия;

Реакции на свръхчувствителност: съобщаван е рядко явен синдром на свръхчувствителност, който включва един или повече от следните симптоми: анафилаксия, ангиоедем, лупус-подобен синдром, полимиалгия ревматика, васкулит, пурпура, тромбоцитопения, левкопения, хемолитична анемия, положителни ANA, повишение на СУЕ, еозинофилия, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, тръпки, зачервяване, прилошаване, диспнея, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, включително синдром на Stevens-Johnson.

Стомашно-чревни: панкреатит, хепатит, включително хроничен активен хепатит, холестатична жълтеница, мастни промени в черния дроб; рядко цироза, фулминантна чернодробна некроза и хепатом; анорексия, повръщане;

Кожа: алоpecia, сърбеж. Има съобщения за разнообразие от кожни промени (например възли, промяна в цвета, сухота на кожата / лигавиците, промени на косата / ноктите).

Репродуктивни: гинекомастия, загуба на либидо, еректилна дисфункция;

Очни: прогресия на катаракта (непрозрачност на лещата), офталмоплегия

Промени в лабораторните показатели: повишени трансаминази, алкална фосфатаза,  $\gamma$ -глутамил трансептидаза, и билирубина; нарушения на функцията на щитовидната жлеза.



## 4.9. Предозиране

Пет здрави доброволци от мъжки пол са получили до 200mg lovastatin като единична доза, без да са имали клинично значими нежелани лекарствени реакции. Съобщени са няколко случая на инцидентно предозиране. Пациентите нямат специфични симптоми и всички са се възстановили без последствия. Максималната приета доза е 5-6g.

Не е известно дали lovastatin и метаболитите му могат да се елиминират чрез хемодиализа.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Medostatin® (lovastatin) е агент, понижаващ холестерола, изолиран от шам на *Aspergillus terreus*. След орално поглъщане на lovastatin, който е неактивна лактонна форма, се хидролизира съответно до  $\beta$ -хидроксикиселинна форма. Това е основния метаболит и инхибитор на 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) редуктаза. Този ензим катализира конверсията на HMG-CoA до mevalonate, което е ранно и ограничаващо скоростта стъпало в биосинтезата на холестерола.

Lovastatin е показал, че редуцира концентрациите и на нормалния, и на повишения LDL холестерол. LDL се формира от VLDL и предимно се катаболизира чрез LDL-рецептор с висок афинитет. Механизмът на понижаващия LDL ефект на lovastatin, може да включи и намаление на концентрациите на VLDL холестерола, и индуциране на рецепторите, довеждащо до намалено производство



катаболизъм на LDL холестерола. По време на лечение с lovastatin се понижава значително и аполипопротеин В. Тъй като всяка LDL частичка съдържа една молекула от аполипопротеин В, и поради това че малко аполипопротеин В се намира и в другите липопротеини, това твърдо предполага, че lovastatin не само води до загуба на холестерола от LDL, но също и намаление на концентрацията на циркулиращите LDL частици. Освен това, lovastatin може да доведе до известно повишение на HDL холестерола, и умерено понижаване на VLDL холестерола и плазмените триглицериди. Не е известно действието на lovastatin върху Lp(a), фибриногена и някои други независими биохимични рискови маркери за сърдечно-съдови заболявания.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Lovastatin е лактон, който лесно се хидролизира *in vivo* до съответната  $\beta$ -хидроксикиселина, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктаза.

След перорален прием на  $^{14}\text{C}$ -маркиран lovastatin при хора, 10% от дозата се екскретира в уринната и 83% в изпражненията. Последното, представляващо абсорбираните лекарствени еквиваленти, екскретирани в жлъчката като радиоактивност (lovastatin плюс  $^{14}\text{C}$ -метаболити), достига максимум на втория час и бързо намалява до около 10% от максимума до 24 часа след приема. Очакваната резорбция на lovastatin, съответстваща на интравенозна референтна доза, във всеки от изследваните животински видове е била около 30% от пероралната доза. В проучвания с животни, след перорален прием lovastatin има висока селективност към черния дроб, където достига значително по-високи концентрации, в сравнение с неприцелните тъкани. Lovastatin не подлежи



на екстензивен метаболизъм на първо преминаване в черния дроб, неговото основно място на действие, с последваща екскреция на лекарствени еквиваленти в жлъчката. Като последица на екстензивната чернодробна екстракция на lovastatin, наличността на лекарствения продукт в общата циркулация е ниска и варираща. При проучване на четири пациенти с хиперхолестеролемия след прием на единична доза, е установено че по-малко от 5% от пероралната доза lovastatin достига общата циркулация като активни инхибитори. След приложение на таблетки lovastatin, коефициентът на вариация, основан на интериндивидуалната вариабилност, е приблизително 40% от AUC на общата инхибиторна активност в системното кръвообращение.

И lovastatin, и неговите  $\beta$ -хидроксикиселинни метаболити са високо свързани (>95%) с човешките плазмени протеини. Проучвания при животни са показали, че lovastatin преминава хематоенцефалната и плацентарна бариери.

Главните активни метаболити, които се откриват в човешката плазма са  $\beta$ -хидроксикиселина на lovastatin и неговото  $\beta'$ -хидрокси производно, както и два други метаболита. Максимална плазмена концентрация на двата активни и общи инхибитора се достига за 2 до 4 часа след приложението. Тъй като препоръчителните терапевтични дози са 20 до 80 mg/дневно, линеарността на инхибиторната активност в системната циркулация е била установена при проучване с еднократно дозиране на таблетки lovastatin в концентрации от 60 до 120mg. С режим на дозиране еднократно дневно, плазмените концентрации общо на инхибитори достигат равновесно състояние между втория и третия ден от приема. Когато lovastatin се дава на гладно, плазмените концентрации общо на



инхибиторите са средно около 2/3 от тези установени , когато lovastatin се прилага веднага след стандартно хранене.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 10-30 ml/min), плазмените концентрации общо на инхибиторите след еднократен прием на lovastatin са били приблизително два пъти по-високи от тези при здрави доброволци.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучване за канцерогенност, продължило 21 месеца, при мишки, е имало статистически значимо повишение в честотата на хепатоцелуларните карциноми и аденоми при животните от двата пола, при доза 500mg/kg/дневно. При тази доза плазмените концентрации са 3 до 4 пъти по-високи от, тези при хора, получили най-високата препоръчителна доза lovastatin. Повишение на честотата на туморите не е наблюдавана при дози 20 и 100mg/kg/дневно, дози от 0.3 до 2 пъти по-високи от тези при хора получаващи 80mg/дневно. Статистически значимо увеличение на белодробните аденоми се наблюдава при женски мишки на приблизително 4 пъти по-висока от човешката доза.

Няма увеличение на честотата на папиломите в негранулираната мукоза на стомаха на мишки, които започват лечение при дози 1 до 2 пъти по-високи от човешките. Жлезистата мукоза не се засяга. Човешката стомашна мукоза съдържа само жлезиста мукоза.

При проучване за канцерогенност, продължило 24 месеца, при плъхове, е имало позитивна връзка доза-отговор за хепатоцелуларна



карциногенност при мъжки животни при концентрации на лекарствения продукт между 2-7 пъти по-високи от човешката концентрация при доза 80mg/дневно.

При микробен тест за мутагенност, в който се използват мутантни щамове *Salmonella typhimurium*, с или без метаболитно активиране, с черен дроб на плъх и мишка, не се наблюдават доказателства за мутагенност. Освен това не е отбелязано увреждане на генетичния материал при опит *in vitro* с алкално елуиране, в който са използвани хепатоцити от плъхове или мишки, при проучване за мутагенност с V-79 клетки от бозайници, при *in vitro* проучване за хромозомни аберации с СНО клетки или *in vivo* проучване за хромозомни аберации скостен мозък на мишка.

Свързана с лекарствения продукт тестикуларна атрофия, намалена сперматогенеза, сперматоцитна дегенерация и формиране на гигантски клетки е наблюдавано при кучета, започнали с 20mg/kg/дневно. Подобни находки са наблюдавани и с други лекарствени продукти от тази група. При проучвания с lovastatin при плъхове, не са намерени ефекти върху фертилността.

Lovastatin показва, че предизвиква скелетни малформации при мишки и плъхове при плазмени нива 40 пъти над тези при хора. Когато лекарственият продукт се прилага при мишки, плъхове и зайци в пониски нива на дозиране (3 до 8 пъти над обичайната човешка доза) не са наблюдавани фетални малформации.

## 6. Фармацевтични данни



### **6.1. Списък на помощните вещества**

Lactose monohydrate, starch maize pregelatinised, cellulose microcrystalline, butylated hydroxy anisole, magnesium stearate и indigotine blue aluminium lake (E132).

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма

### **6.3. Срок на годност**

36 месеца от датата на производство.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Съхранява се при температура под 25°C, далеч от влага и светлина.

### **6.5. Данни за опаковката**

Блистери от PVC/Al. Всеки блистер съдържа 10 таблетки. Налични са кутии с 1,3 и 10 блистера.

### **6.6. Указания за употреба**

Няма

### **7. Притежател на разрешението за употреба**



Medochemie Ltd., p.o. box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

**8. Регистрационен №**

20010835

**9. Дата на първо разрешение за употреба**

26.07.2001 г.

**10. Последна редакция на текста**

Февруари 2004

