

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Липопрес 20 mg таблетки
Lipopres 20 mg tablets

Липопрес 40 mg таблетки
Lipopres 40 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ред. №	20020362/63
Разрешение №	32415-6, 04-02-2016
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН И СЪСТАВ

В една таблетка се съдържа активното вещество ловастатин (*lovastatin*) 20 mg или 40 mg.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Липопрес 20 mg - кръгли, плоски таблетки със светлосин цвят, диаметър 8 mm и делителна черта от едната страна.

Липопрес 40 mg - кръгли, плоски таблетки със светлозелен цвят, диаметър 8 mm и делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Понижаване на повишените серумни стойности на общия холестерол или на LDL-холестерола при пациенти с първична хиперхолестеролемия, когато лечението с диета или други нефармакологични мерки е недостатъчно; продуктът намалява общия холестерол и LDL-холестерола и покачва HDL-холестерола; продуктът понижава преди всичко съотношението на общия към HDL-холестерола и на LDL-холестерола към HDL-холестерола.
- Понижаване на повишените стойности на холестерол при пациенти с комбинирана хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, когато хиперхолестеролемията е основен повод за тревога.
- Лечение с цел забавяне прогресията на коронарната атеросклероза при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентите трябва да бъдат поставени на стандартна холестеролопонижаваща диета преди лечението с ловастатин, която трябва да продължи и по време на лечението.

Хиперхолестеролемия

Обичайната начална доза е 20 mg дневно, приета еднократно при вечерното хранене. Приемането на дозата еднократно вечер е по-ефективно от приемането еднократно сутрин вероятно поради факта, че синтезът на холестерол се осъществява главно през нощта. Пациенти с лека до умерена



хиперхолестеролия могат да се лекуват и с начална доза 10 mg ловастатин. Ако се налага повишаване на дозата, това трябва да се извършва през интервал, не по-малък от 4 седмици до максимална доза от 80 mg дневно, която се приема еднократно или на два приема със сутрешното и вечерното хранене. Разделените дози (напр. два пъти дневно) показват малко по-висока ефективност от еднократния прием.

Дозата на ловастатин трябва да се понижи, ако стойностите на LDL-холестерола спаднат под 75 mg/dl (1,94 mmol/l) или ако общият плазмен холестерол спадне под 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Коронарна атеросклероза

В проучвания при пациенти с коронарна атеросклероза, при които се прилага ловастатин, със или без съпътстваща терапия, използваните дози са от 20 до 80 mg дневно, еднократно или на разделени дози. В двете проучвания с ловастатин монотерапия, дозата се понижава, ако общият плазмен холестерол се е понижил под 110 mg/dl (2,85 mmol/l) или ако стойностите на LDL-холестерола са под 80 mg/dl (2,1 mmol/l), съответно.

Придружаваща терапия

Ловастатин е ефективен самостоятелно или в комбинация с продукти, разграждащи жлъчните киселини.

При пациенти, провеждащи едновременно лечение с циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати или ниацин в липидопонижаващи дози (1 g/дневно), дозата на ловастатин не трябва да надвишава 20 mg/дневно. При пациенти, които едновременно с ловастатин приемат амиодарон или верапамил, дозата на ловастатин не трябва да надвишава 40 mg/дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Доза при бъбречна недостатъчност

Не е необходима промяна на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречна недостатъчност, тъй като ловастатин не се подлага на значителна ренална екскреция.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min), прилагането на дневна доза над 20 mg трябва да се обмисли внимателно и ако е необходимо да се приложи с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ловастатин при деца все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировка не могат да бъдат направени.

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 стойностите на серумните трансаминази.
- Бременност и кърмене (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременно лечение с мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, HIV-протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

Ловастатин, подобно на другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, понякога причинява миопатия, която се проявява с мускулна болка, чувствителност или слабост, със стойности на креатинкиназата (СК) 10 пъти над горната граница на нормата (ULN). Миопатията понякога се изяснява под формата на рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, вторично на миоглобинурията и в редки случаи се наблюдава фатален изход. Рискът от възникване на миопатия се увеличава при наличие на висока активност на инхибиране на HMG-CoA редуктазата в плазмата.

- **Рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на ловастатин с:**

Мощни инхибитори на СУРЗА4, напр. итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV-протеазни инхибитори или нефазодон, обикновено когато се прилагат едновременно с по-високи дози ловастатин (вж. точка 4.5)

Лекарства, понижаващи липидите, които могат да причинят миопатия, ако се прилагат самостоятелно:

Гемфиброзил, други фибрати или ниацин в липидопонижаващи дози (1 g дневно), особено при едновременно приложение с по-високи дози ловастатин (вж. по-долу точка 4.5)

Други лекарства:

Циклоспорин или даназол, особено при едновременно приложение с по-високи дози ловастатин (вж. точка 4.5)

Амиодарон или верапамил: Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава, когато амиодарон или верапамил се употребява едновременно с по-високи дози на други подобни представители от групата на HMG-CoA редуктазните инхибитори (вж. точка 4.5).

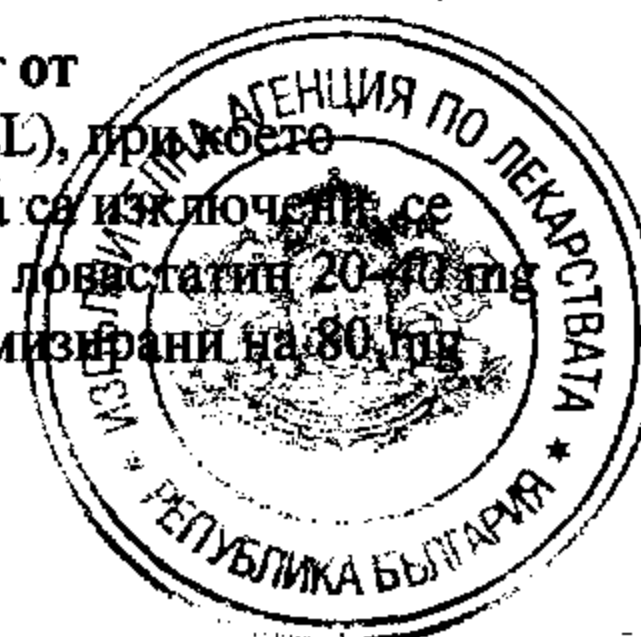
Фузидова киселина:

Ловастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. При пациенти, които приемат фузидова киселина и статини в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително някои за летален изход) (вижте точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупреден веднага да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите.

Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина (например за лечение на тежки инфекции), необходимостта от едновременно приложение на ловастатин и фузидова киселина може единствено да се разгледа за всеки случай поотделно и при строго медицинско наблюдение.

- **Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата рискът от миопатия/рабдомиолиза е свързан с дозата.** В клинично проучване (EXCEL), при което пациентите са наблюдавани внимателно и някои взаимодействащи лекарства са изключени, се наблюдава един случай на миопатия сред 4 933 пациенти, рандомизирани на ловастатин 20-40 mg дневно в продължение на 48 седмици и 4 случая сред 1 649 пациенти, рандомизирани на 80 mg дневно.



Измерване на креатинкиназата:

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след интензивно физическо усилие или при наличие на някаква възможна друга причина за увеличение на СК, тъй като това затруднява интерпретирането на стойностите. Ако нивата на СК са значително повишени в началото (> 5 x горна граница на нормата (ULN)), те трябва да се изследват повторно след 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

Преди лечението:

Всички пациенти започващи терапия с ловастатин или при които дозата се повишава трябва да бъдат предупредени за риска от миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават за всяка необяснима болка в мускулите, чувствителност или слабост.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към рабдомиолиза. Стойностите на креатинкиназата (СК) трябва да се измерят преди началото на лечението със статини при следните ситуации:

- Пациенти в старческа възраст (>70 години);
- Бъбречно увреждане;
- Неконтролиран хипотиреоидизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно нарушение;
- Анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статини или фибрати;
- Злоупотреба с алкохол.

В такива ситуации рискът от лечението трябва да се обмисли по отношение на възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако при пациентите преди са наблюдавани мускулни нарушения вследствие употреба на фибрати и статини лечението с други представители на тази група трябва да се извършва внимателно. Ако стойностите на СК са значително повишени в началото (> 5 ULN), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението:

При възникване на мускулна болка, слабост или спазми по време на лечение със статини трябва да се изследват стойностите на СК. Ако се установи, че тези стойности са значително повишени (>5 x ULN), лечението трябва да се преустанови. Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори и ако стойностите на СК са ≤ 5 x ULN, трябва да се обмисли преустановяване на лечението. Ако има съмнения за миопатия по някаква причина лечението трябва да се прекрати.

При отзвучаване на симптомите и възстановяване на стойностите на СК до нормата, може да се помисли за подновяване на лечението със статина или на алтернативен статин с най-ниската доза и при внимателно наблюдение.

Лечението с ловастатин трябва да бъде временно преустановено няколко дни преди планова голяма операция и при всякакви големи медицински и хирургични интервенции.

Следователно:

1. Използването на ловастатин едновременно с мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори, или нефазодон) трябва да се избягва. Ако лечението с итраконазол, кетоназол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е неизбежно, терапията с ловастатин трябва да бъде преустановена по време на лечебния курс. Едновременната употреба с други лекарства, известни с мощния си инхибиращ ефект върху СУРЗА4 в терапевтични дози трябва да се избягва освен ако ползите от комбинираната терапия надхвърлят повишения риск.



2. Дозата на ловастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти със съпътстващо лечение с циклоспорин, даназол, гемфиброзил, други фибрати или ниацин в липидопонижаващи дози (1 g/дневно). Едновременната употреба на ловастатин с гемфиброзил трябва да се избягва, освен ако очакваната полза от промяната на липидните стойности надвишава 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. Добавянето на фибрати или ниацин към ловастатин обикновено допълнително слабо понижава стойностите на LDL-C, но може да бъде последвано от намаляване на TG и повишение на HDL-C. Комбинации от фибрати или ниацин с ниски дози ловастатин са били използвани без да се наблюдава миопатия в малки, краткосрочни клинични проучвания с внимателно проследяване.

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

4. Пациентите на лечение с фузидова киселина и ловастатин трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Може да бъде обсъдено временно преустановяване на лечението с ловастатин.

5. Всички пациенти, започващи терапия с ловастатин, или при които дозата на ловастатин се повишава, трябва да бъдат предупредени за риска от миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Терапия с ловастатин трябва да бъде преустановена незабавно, ако се диагностицира или се подозира миопатия. Наличието на тези симптоми и/или стойности на СК >10 пъти над горната граница на нормата са признаци за миопатия. В повечето случаи, когато лечението на пациентите е своевременно преустановено мускулните симптоми и повишените стойности на СК отзвучават. При пациенти, започващи терапия с ловастатин или при повишаване на дозата периодично могат да се определят стойностите на СК, но няма гаранция, че такъв мониторинг ще възпрепятства появата на миопатия.

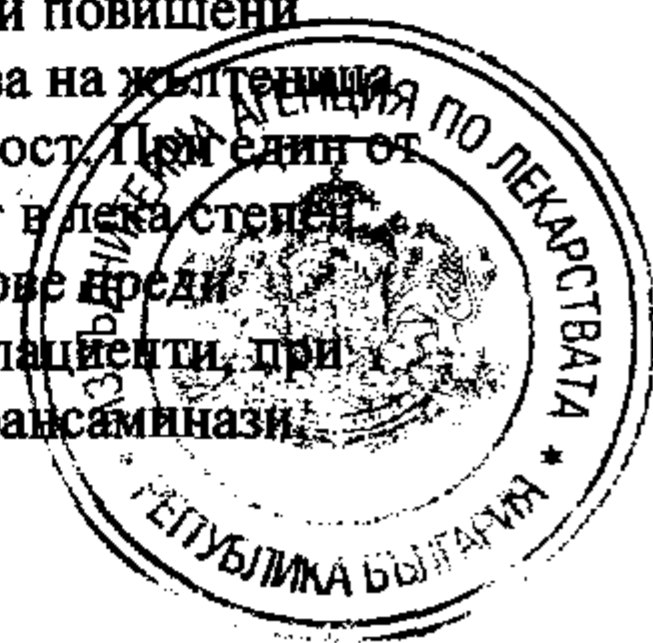
6. Много от пациентите, които са развили рабдомиолиза при терапия с ловастатин имат усложнена медицинска анамнеза, включително бъбречна недостатъчност, обикновено като следствие от дългогодишен захарен диабет. Такива пациенти изискват по-внимателен мониторинг. Лечението с ловастатин трябва да бъде временно преустановено няколко дни преди планова голяма операция и при всякакви големи медицински и хирургични интервенции.

Имуномедирана некротизираща миопатия

По време на лечение с някои статини или след това в много редки случаи се съобщава за поява на имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM). Клинично IMNM се характеризира с трайна проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статин.

ЧЕРНОДРОБНИ ЕФЕКТИ:

В първоначалните клинични проучвания при няколко пациента след началото на лечение с ловастатин, обикновено до 3-12 месеца от началото на терапията са наблюдавани повишени стойности на серумните трансаминази (>3 пъти над нормата (ULN)), но без поява на жълтеници или други клинични признаци и симптоми. Не е наблюдавана свръхчувствителност. При един от пациентите е направена биопсия на черния дроб, която показва фокален хепатит в лека степен. Някои от тези пациенти са без отклонения в чернодробните функционални тестове преди терапията с ловастатин и/или консумират значителни количества алкохол. При пациенти, при които терапията е прекъсната или прекратена поради повишени стойности на трансаминази,



включително и при пациента, претърпял чернодробна биопсия, стойностите на трансаминазите се понижават бавно до нивата преди лечението.

В 48-седмичното проучване EXCEL, проведено върху 8 245 пациенти, честотата на изразеното (повече от 3 пъти ULN) повишение на серумните трансаминази при следващото изследване е 0,1% при плацебо лечението, а при пациенти на лечение с ловастатин: 0,1% при 20 mg/ден, 0,9% при 40 mg/ден и 1,5% при 80 mg/ден.

Препоръчва се чернодробните функционални изследвания да се провеждат преди началото на лечението при пациенти с анамнеза за чернодробни заболявания или при клинични показания. Препоръчва се чернодробни функционални изследвания да се провеждат при всички пациенти преди употреба на дневна доза от 40 mg ловастатин или повече и когато е клинично показано.

Ако стойностите на серумните трансаминази се повишат повече от три пъти над горната референтна граница, трябва да се прецени потенциалната вреда от продължаване на лечението с ловастатин, в сравнение с очакваната полза. Стойностите на трансаминазите трябва да се измерят отново малко след това и ако те останат високи или се повишават още, употребата на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Както и при другите липидопонижаващи средства, по време на лечението с ловастатин може да се наблюдава умерено повишаване на стойностите на серумните трансаминази (по-малко от 3 пъти над горна граница на нормата) (вж. точка 4.8). Тези промени се появяват скоро след започване на терапията с ловастатин, обикновено са преходни и ако не са придружени от никакви симптоми не е необходимо прекъсване на лечението.

Ловастатин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които консумират големи количества алкохол или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Активното чернодробно заболяване или необяснимото постоянно повишаване на серумните трансаминази е противопоказание за употребата на ловастатин (вж. точка 4.3).

ОФТАЛМОЛОГИЧНА ОЦЕНКА

С течение на времето без прилагане на лекарствена терапия се наблюдава увеличена честота на помътняване на лещата, дължащо се на възрастта. Резултатите от продължителни клинични изпитвания не показват вреден ефект на ловастатин върху лещата при човека.

Интерстициална белодробна болест

Има изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест, при употребата на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо неразположение (изтощение, загуба на тегло и фебрилитет). Ако се подозира развитие на интерстициално белодробно заболяване, приложението на статина трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават стойностите на глюкозата в кръвта и при някои пациенти с повишен риск от диабет може да се наблюдава хипергликемия и се изисква наблюдение както при диабетно болни. Този риск, обаче се компенсират от намаляване на съдовия риск със статините и затова не трябва да бъде причина за прекратяване на лечението със статини. Пациенти, изложени на риск (с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват клинично и биохимично в съответствие с националните ръководства.

ПЕДИАТРИЧНА ПОПУЛАЦИЯ



В ограничени контролирани проучвания (вж. точки 4.8 и 5.1) не са установени ефекти върху растежа или половото съзряване при момчета в юношеска възраст или на продължителността на менструалния цикъл при момчетата. Момчетата в юношеска възраст трябва да бъдат консултирани относно подходящите методи за контрацепция по време на лечението ловастатин (вж. точки 4.3 и 4.6). Ловастатин не е достатъчно проучен при деца в пред-пубертетното развитие или при момчета, които все още нямат менструален цикъл, нито при пациенти на възраст под 10 години.

ПАЦИЕНТИ В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

В контролирано проучване при възрастни пациенти над 60-годишна възраст, ефикасността е подобна на тази, наблюдавана в популацията като цяло, без видимо увеличение на честотата на нежеланите реакции от клиничните и лабораторните данни.

ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА 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. При тези хомозиготни пациенти вероятността ловастатин да повиши стойностите на серумните трансминази (вж. точка 4.8) 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 (напр. при хиперлипидемия тип I, IV и V).

Таблетките Липопрес съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

CYP3A4 взаимодействия

Ловастатин се метаболизира от CYP 3A4, но не притежава CYP 3A4 инхибираща активност, поради което не се очаква да окаже влияние върху плазмените концентрации на лекарствата, които се метаболизират от CYP 3A4. Мощните инхибитори на CYP 3A4 (вж. по-надолу) повишават риска от миопатия, като редуцират елиминирането на ловастатин.

Вижте предпазни мерки, миопатия/рабдомиолиза, клинична фармакология и фармакокинетика за следните лекарства:

Итраконазол

Кетоконазол

Еритромицин

Кларитромицин

Телитромицин

НIV-протеазни инхибитори

Нефазодон

Взаимодействие с липидопонижаващи лекарствени вещества, които могат да предизвикат миопатия и при самостоятелно приложение

Рискът от миопатия също се повишава при употреба на лекарства, понижаващи липидите, които не са мощни инхибитори на CYP 3A4, но които могат да предизвикат миопатия при самостоятелно приложение.



Вижте предпазни мерки, *миопатия/рабдомиолиза* за следните лекарства: гемфиброзил, други фибрати, ниацин/никотинова киселина в дози понижаващи липидите (1 g на ден).

Други взаимодействия

Циклоспорин или даназол: При едновременна употреба с циклоспорин или даназол рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава, особено при по-високи дози ловастатин (вж. точка 4.4).

Амиодарон или верапамил: Рискът от миопатия/рабдомиолиза се повишава, когато амиодарон или верапамил се прилагат едновременно с по-високи дози инхибитори на HMG-CoA-редуктазата (вж. точка 4.4).

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход).

Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с ловастатин трябва да се прекрати през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4, *Други взаимодействия*

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да увеличи плазмените концентрации на лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4. Ефектът от обичайната дневна консумация (една чаша от 250 ml дневно) е минимален (34% повишаване на активната плазмена инхибиторна активност на HMG-CoA-редуктазата, измерено чрез площта под кривата плазмена концентрация/време) и не е от клинично значение. Големи количества (повече от 1 литър дневно) значително повишават плазмените концентрации на HMG-CoA-редуктазни инхибитори по време на лечение с ловастатин и трябва да се избягват (вж. точка 4.4).

Кумаринови производни

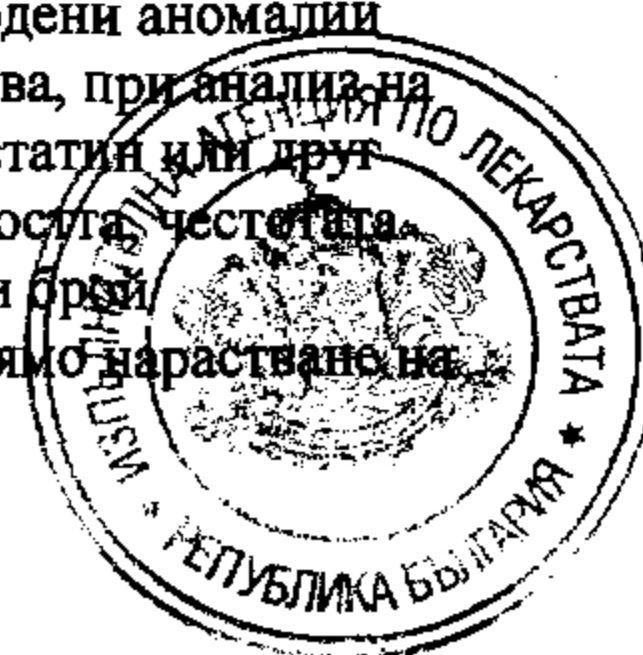
Когато ловастатин и кумаринови производни се прилагат едновременно, протромбиновото време може да се удължи при някои пациенти. При пациенти, лекувани с антикоагуланти, се препоръчва протромбиновото време да се определи преди началото на лечението с ловастатин и да се проверява достатъчно често по време на началната терапия, за да се избегне възникването на значителни промени. След като се документира стабилно протромбиново време, то може да се изследва на интервали, обичайно препоръчвани при пациенти, лекувани с кумарини. При промяна на дозата на ловастатин, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с ловастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не се лекуват с антикоагуланти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ловастатин е противопоказан за употреба по време на бременност.

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма контролирани клинични проучвания с ловастатин, проведени при бременни жени. Съществуват редки съобщения за вродени аномалии след вътрематочна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Въпреки това, при анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременности с експозиция на ловастатин или друг подобен инхибитор на HMG-CoA редуктазата през първия триместър от бременността, честотата на вродените аномалии е сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. Този бременности е статистически достатъчен, за да се изключи 2,5-кратно или по-голямо нарастване на честотата на вродените аномалии над обичайното.



Въпреки че няма доказателства, че честотата на вродените аномалии в потомството на пациенти, приемащи ловастатин или друг, подобен инхибитор на HMG-CoA редуктазата се различава от тази, наблюдавана в общата популация, лечението на майката с ловастатин може да намали феталните стойности на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерола. Атеросклерозата е хроничен процес и е малко вероятно преустановяването на лечението с липидопонижаващи средства по време на бременност да окаже значителен ефект върху резултата от продължителното лечение на първичната хиперхолестеролемиа. Поради тези причини, ловастатин не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или предполагат, че са бременни. Лечението с ловастатин трябва да бъде преустановено по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали ловастатин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата и поради потенциален риск от поява на сериозни нежелани лекарствени реакции, жени, които приемат ловастатин не трябва да кърмят (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ловастатин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини, трябва да се вземе под внимание факта, че от постмаркетинговия опит има редки съобщения за замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ловастатин обикновено се понася добре, по-голямата част нежелани реакции са леки и преходни по характер. В контролирани клинични проучвания, нежеланите лекарствени реакции (считани за възможно, вероятно или определено свързани с лекарственото вещество), настъпили с честота по-висока от 1 % са: флатуленция, диария, констипация, гадене, диспепсия, виене на свят, замъглено зрение, главоболие, мускулни крампи, миалгия, обриви и болки в областта на корема. Пациентите, приемащи активни контроли са с подобна или по-висока честота на гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции. Други нежелани лекарствени реакции, настъпващи при 0,5 до 1,0% от пациентите са: умора, пруритус, сухота в устата, инсомния, нарушения на съня и дисгеузия.

Миопатия и рабдомиолиза са съобщавани в редки случаи. С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4).

В 48-седмична разширена клинична оценка на ловастатин (EXCEL проучване) сравняваща ловастатин с плацебо, нежеланите събития са подобни на тези от първоначалните проучвания и наблюдаваната честота при лекарството и плацебо не е статистически различна.

Следните допълнителни нежелани реакции са наблюдавани след появата на лекарството на пазара: хепатит, холестатична жълтеница, повръщане, анорексия, парестезия, периферна невропатия, нарушения на паметта, психични нарушения, включително тревожност, депресия, еректилна дисфункция, алопеция, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе, включително синдром на Стивънс-Джонсън.

Очевиден синдром на свръхчувствителност е наблюдаван рядко и включва едно или повече от следните състояния: анафилаксия, ангиоедем, лупус-подобен синдром, полимиалгия ревматика, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, положителни антинуклеарни антитела (ANA), ускорена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, зачервяване на лицето, студени тръпки, диспнея и неразположение.



Следните допълнителни нежелани реакции са съобщавани при лечение с някои статини:

- Нарушения на съня, включително нощни кошмари.
- Загуба на паметта.
- Сексуална дисфункция.
- Много редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония)

Резултати от лабораторни изследвания

Значимо и трайно увеличение на серумните трансаминази се наблюдава в редки случаи (вж. точка 4.4). Съществуват съобщения за други отклонения на чернодробните функционални изследвания, включително повишени стойности на алкалната фосфатаза и билирубин. Съобщава се за повишени стойности на серумните концентрации на СК (за сметка на некардиологичната фракция на СК). Те обикновено са леки и преходни, значимо повишение се наблюдава рядко (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността от приложението на ловастатин (10, 20 и 40 mg дневно) са оценени в контролирани клинични проучвания при 100 деца на възраст 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия; продължителността на лечението при момчета в юношеска възраст е 48 седмици, а при момичета които от 1 година имат менструален цикъл е 24 седмици. При тази популация не са проучвани дози, по-високи от 40 mg.

Профилът на безопасност на ловастатин, получен от тези ограничени контролирани проучвания като цяло е подобен на този при възрастни; с изключение на статистически значимо понижаване на стойностите на LH при момичета в юношеска възраст, лекувани с ловастатин. Не са наблюдавани ефекти върху растежа или половото съзряване при юноши или на продължителността на менструалния цикъл при момичетата (вж. точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Не може да се препоръча специфично лечение докато не се натрупа повече опит от предозиране с ловастатин. Трябва да се предприемат обичайните мерки и да се проследява чернодробната функция.

Възможността за отстраняване на ловастатин и метаболитите му при хора чрез диализа не е уточнена.

Петима здрави доброволци са приели еднократно ловастатин в доза до 200 mg без да са наблюдавани клинично значими нежелани реакции.

В отделни случаи се съобщава за случайно предозиране. Нито един от пациентите не е имал специфични симптоми и всички са оздравели без последици. Максималната приета доза е 500 mg.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, понижавачи серумните липиди – инхибитори на HMG CoA редуктазата, АТС код: C10AA02

Ловастатин е неактивен лактон, който след перорално приложение се хидролизира до съответната хидрокси киселина. Тази киселина инхибира ензима 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктаза, ензим, който катализира ранно и скорост-ограничаващо стъпало в биосинтезата на холестерола. При клиничните изпитвания ловастатин е намалил серумните концентрации на общия холестерол и на LDL- и VLDL-холестерола (липопротеини с ниска и много ниска плътност). Ловастатин е предизвикал също и умерено увеличение на HDL-холестерола (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 кумулиране на токсични стероли. Освен това, самият HMG-CoA бързо се превръща в ацетил-CoA, който е част от много процеси на биосинтеза в организма.

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване 132 момчета на възраст 10-17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (изходно ниво на LDL-C 189-500 mg/dl) са рандомизирани да приемат ловастатин (n = 67) или плацебо (n = 65) в продължение на 48 седмици. През първите 8 седмици е прилагана дневна доза от 10 mg ловастатин еднократно през нощта, през вторите осем седмици - 20 mg и 40 mg след това. Ловастатин значително намалява средните изходни стойности на общия холестерол с 19,3%, средните LDL-C с 24,2% и средните стойности на аполипопротеин В с 21%.

По същия начин в друго рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване 54 момчета на възраст 10-17 години с менструация от най-малко една година и с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (изходни стойности на LDL-C 160-400 mg/dl) са рандомизирани да приемат ловастатин (n = 35) или плацебо (n = 19) в продължение на 24 седмици. През първите 4 седмици е прилагана дневна доза от 20 mg ловастатин еднократно през нощта и 40 mg след това. Ловастатин значително намалява средните изходни стойности на общия холестерол с 22,4%, средните LDL-C с 29,2% и средните стойности на аполипопротеин В с 24,4% и средните стойности на триглицеридите с 22,7%.

Безопасността и ефикасността на дози над 40 mg дневно не са проучвани при деца. Дългосрочната ефикасност на ловастатин терапия в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

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 (> 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*) 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 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

Липопрес 20 mg

Нишесте, прежелатинизирано
Целулоза, микрокристална
Бутилхидроксианизол
Оцветител Е 132 (Indigo Carmine)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

Липопрес 40 mg

Нишесте, прежелатинизирано
Целулоза, микрокристална
Бутилхидроксианизол
Оцветител Е 132 (Indigo Carmine)
Оцветител 104 (Quinoline Yellow)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Липопрес 20 mg таблетки, по 10 броя в блистер от PVC/Al фолио, по 3 блистера в кутия.
Липопрес 40 mg таблетки, по 10 броя в блистер от PVC/Al фолио, по 3 блистера в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София,
България

~~8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА~~

Липопрес 20 mg - Рег. № 20020362
Липопрес 40 mg - Рег. № 20020363

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

Дата на първо разрешаване: 13.05.2002 г.
Дата на последно подновяване: 20.08.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

