

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lovastatină Arena 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține lovastatină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 64,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, de culoare albă, cu linie mediană de rupere. Linia mediană are rol de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Lovastatină Arena este indicată pentru reducerea concentrațiilor crescute de colesterol total și LDL- colesterol la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tipurile IIa și IIb) și cu hiperlipidemie mixtă, atunci când răspunsul la dieta hipolipemiantă (în grăsimi saturate) și colesterol și la alte tratamente nonfarmacologice nu a determinat scăderea concentrațiilor de colesterol.

Eficacitatea terapeutică a lovastatinei la pacienții cu hiperlipoproteinemie tip III sau la pacienții cu concentrații crescute ale colesterolului total datorate concentrațiilor mari ale lipoproteinelor cu densitate intermediară (IDL) nu a fost studiată.

Este de asemenea indicat la pacienții adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, ca un adjuvant al dietei pentru reducerea nivelurilor colesterolului total, al colesterolului LDL și al apolipoproteinei B.

Prevenirea bolilor cardiovasculare

Lovastatină Arena este indicată în reducerea mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienții cu și fără boală cardiovasculară aterosclerotică manifestă, dar cu concentrații crescute ale colesterolului, ca parte a strategiei tratamentului de scădere a valorilor colesterolului total și al LDL-colesterolului până la valorile normale.

4.2 Doze și mod de administrare

Înainte de administrarea lovastatinei, pacientului i se va institui o dietă standard hipocolesterolemică. Această dietă trebuie continuată pe tot parcursul tratamentului cu lovastatină. Orice cauză de hipercolesterolemie secundară trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului.

Hipercolesterolemie:

Doza inițială este, în general, de 20 mg pe zi, administrată ca doză unică, la masa de seară.

S-a demonstrat că dozele zilnice unice administrate la masa de seară sunt mai eficiente decât aceeași doză administrată la micul dejun, posibil deoarece sinteza colesterolului are loc în principal nocturn. Pacienții pot fi tratați cu o doză inițială de 10 mg lovastatină. Orice ajustări ale dozei trebuie efectuate la intervale de cel puțin 4 săptămâni. O doză maximă de 80 mg trebuie administrată zilnic, în doză unică sau divizată în 2 doze administrate la micul dejun sau la masa de seară. Dozele divizate în două prize par să fie mai eficiente decât o singură doză zilnică.

Doza de lovastatină trebuie redusă dacă concentrațiile plasmatice de colesterol lipoproteine cu densitate mică (LDL-colesterol) scad sub 1,94 mmol/l, sau dacă concentrațiile serice de colesterol total scad sub 3,6 mmol/l.

Alt tratament concomitent:

Lovastatina este eficientă ca monoterapie sau în asociere cu fixatori ai acizilor biliari. La pacienții tratați cu ciclosporină, fibrati sau acid nicotinic și în același timp cu lovastatină, doza maximă recomandată este de 20 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Pacienți cu insuficiență renală:

Deoarece lovastatina nu are o excreție renală semnificativă, insuficiența renală moderată nu necesită nici o reducere a dozei.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), creșterea dozei de lovastatină peste 20 mg pe zi trebuie făcută cu prudență și, dacă este necesar, trebuie începută cu precauție (vezi pct. 4.4.).

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârste peste 18 ani

Nu este recomandată utilizarea lovastatinei la copii, deoarece nu au fost efectuate studiile de siguranță și eficacitate.

Vârșnici:

Într-un studiu clinic controlat privind tratamentul pacienților din grupul cu vârsta peste 60 de ani, efectele au părut să fie identice cu cele ale celorlalți pacienți, fără creșterea marcată a frecvenței reacțiilor adverse clinice sau de laborator.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la lovastatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
Boală hepatică activă sau concentrații persistente crescute ale transaminazelor serice, inexplicabile.
Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu Lovastatină Arena se recomandă controlul hipercolesterolemiei prin dietă, exerciții fizice, scădere în greutate la pacienții cu obezitate, tratarea afecțiunilor asociate (diabet zaharat, hipotiroidism etc).

Miopatie/Rabdomioliză

Lovastatina, ca și alți inhibitori de HMG-CoA reductază, produce ocazional miopatie, manifestată prin durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară, cu valori ale creatin kinazei (CK) de 10 ori mai mari decât limita superioară normală (LSN). Miopatia ia uneori forma rabdomiolizei, cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobulinuriei și foarte rar au fost raportate cazuri letale. Riscul de miopatie este crescut de concentrațiile plasmatice ridicate ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază. Riscul de miopatie/rabdomioliză este determinat de doză.

Măsurarea creatin kinazei

Creatin kinaza (CK) nu trebuie măsurată după efort intens sau în prezența oricărei cauze alternative plauzibile pentru creșterea CK, deoarece aceasta face dificilă interpretarea valorii CK. Dacă concentrațiile CK sunt semnificativ crescute inițial (>5 x LSN), concentrațiile trebuie remăsurate în următoarele 5-7 zile, pentru

confirmarea rezultatelor.

Înainte de începerea tratamentului

Toți pacienții care încep tratamentul cu lovastatină, sau cei a căror doză de lovastatină este crescută, trebuie informați despre riscul de miopatie și să raporteze prompt orice durere musculară neexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune musculară.

Trebuie manifestată precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. În scopul stabilirii unei valori inițiale de referință, concentrația de CK trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului în următoarele situații:

- vârstnici (vârsta peste 70 ani),
- insuficiență renală,
- hipotiroidism netratat,
- antecedente personale sau familiale sau boli musculare ereditare,
- antecedente de toxicitate musculară la statină sau fibrat,
- alcoolism.

În aceste situații, riscul tratamentului trebuie considerat în relație cu beneficiul posibil și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă pacientul a avut în antecedente o boală musculară la fibrat sau statină, tratamentul membrul diferit al clasei trebuie început numai cu precauție. Dacă concentrațiile de CK au valori inițiale semnificativ crescute ($>5 \times \text{LSN}$), tratamentul nu trebuie început.

În timpul tratamentului

Dacă durerea musculară, slăbiciunea sau crampele musculare apar în timpul tratamentului pacientului cu lovastatină, concentrațiile de CK ale acestuia trebuie măsurate. Dacă în absența unui efort intens aceste concentrații sunt semnificativ crescute ($>5 \times \text{LSN}$), tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomele musculare sunt severe și produc discomfort zilnic, chiar dacă concentrațiile de CK sunt $< 5 \times \text{LSN}$, întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere.

Dacă simptomele dispar și concentrațiile de CK revin la normal, reintroducerea apoi a statinei sau introducerea unei statine alternative se va face cu cea mai mică doză și cu supravegherea atentă a pacientului. Tratamentul cu lovastatină trebuie întrerupt temporar cu câteva zile înaintea unei intervenții chirurgicale și în cazul în care survine orice stare medicală majoră sau chirurgicală.

Măsuri pentru reducerea riscului de miopatie produs de interacțiunile medicamentoase

Riscul de miopatie și rabdomioliză este semnificativ crescut de utilizarea concomitentă a lovastatinei cu inhibitorii CYP3A4 puternici (cum sunt itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV, nefazodonă), cât și de gemfibrozil, ciclosporină și danazol (vezi pct. 4.2).

Riscul de miopatie și rabdomioliză este de asemenea crescut de utilizarea concomitentă a altor fibrați, a dozelor de niacină care scad lipemia ($\geq 1\text{g/zi}$) sau de utilizarea concomitentă a amiodaronei sau a verapamilului cu doze crescute de lovastatină (vezi pct. 4.5).

Prin urmare, referitor la inhibitorii CYP3A4, utilizarea lovastatinei concomitent cu itraconazol, ketoconazol, inhibitori ai proteazei HIV, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă este contraindicată (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5). Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină nu poate fi evitat, tratamentul cu lovastatină trebuie suspendat în cursul tratamentului. Mai mult, trebuie manifestată precauție la asocierea lovastatinei cu unii inhibitori CYP3A4 mai puțin puternici: ciclosporină, verapamil (vezi pct. 4.2. și pct. 4.5). Trebuie evitată administrarea lovastatinei concomitent cu consumul sucului de grapefruit.

Doza de lovastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină, danazol, gemfibrozil, sau doze de niacină ($\geq 1\text{g/zi}$) care scad lipemia. Utilizarea asociată a lovastatinei cu gemfibrozil trebuie evitată, în afară de cazul când beneficiile par să depășească riscurile crescute ale acestei asocieri medicamentoase. Beneficiile utilizării a 20 mg de lovastatină zilnic cu alți fibrați, niacină, ciclosporină sau danazol trebuie evaluate cu grijă față de riscurile potențiale ale acestor combinații (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Utilizarea asociată a lovastatinei la doze mai mari de 40 de mg zilnic cu amiodaronă sau verapamil trebuie

evitată, în afară de cazul când beneficiul clinic pare să depășească riscul crescut de miopatie (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

Efecte hepatice

Creșterea concentrațiilor serice de transaminază (> 3 ori LSN) poate să apară la pacienții tratați cu lovastatină, ele apărând în general în cursul a 3-12 luni de la începerea tratamentului.

Este recomandată efectuarea testelor funcției hepatice înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului (de exemplu la 6 luni), în special la pacienții cu boală hepatică, la pacienții cu consum crescut de alcool etilic și la pacienții tratați cu doze zilnice de lovastatină de 40 mg sau mai mari. Dacă concentrația plasmatică de transaminază crește mai mult de trei ori decât limita superioară a valorilor normale, beneficiul continuării tratamentului cu Lovastatină Arena trebuie evaluat față de riscul potențial. Dacă concentrațiile transaminazei rămân ridicate sau chiar cresc în continuare, tratamentul trebuie întrerupt.

Ca și în cazul altor medicamente care scad lipemia după tratamentul cu Lovastatină Arena au fost raportate creșteri (< 3 x LSN) moderate ale transaminazelor serice. Aceste modificări au apărut curând după începerea tratamentului cu lovastatină, au fost adesea tranzitorii, nu au fost însoțite de nici un simptom iar întreruperea tratamentului nu a fost necesară.

Lovastatina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică. Boala hepatică activă este o contraindicație pentru utilizarea Lovastatină Arena (vezi pct. 4.3).

Examinări oftalmologice

Posibilitatea opacifierii cristalinului datorită îmbătrânirii poate crește fără tratamentul cu un medicament. Rezultatele studiilor clinice pe termen lung nu indică faptul că lovastatina are un efect dăunător asupra cristalinului la om.

Hipercolesterolemie familială homozigotică

Lovastatină Arena nu este atât de eficace comparativ cu alte statine pentru pacienții care suferă de hipercolesterolemie familială homozigotică rară. Aceasta poate fi datorată faptului că acești pacienți nu au receptori LDL funcționali. Lovastatină Arena pare mai mult decât uzual să crească concentrațiile transaminazei serice la acești pacienți homozigotici.

Hipertrigliceridemie

Lovastatină Arena scade concentrația trigliceridelor doar moderat și, de aceea, utilizarea sa nu este indicată în cazurile în care hipertrigliceridemia este principala indicație terapeutică (în hiperlipidemia tip I, IV și V).

Comprimatele de lovastatină conțin lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiuni cu medicamente care scad lipemia care pot produce miopatie când sunt administrate ca monoterapie

Riscul de miopatie, incluzând rabdomioliza, este crescut în timpul administrării concomitente cu gemfibrozil, fibrati și niacină (acid nicotinic) (≥ 1 g/zi).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra lovastatinei

Interacțiuni ce implică CYP3A4

Lovastatina este un substrat al citocromului P450 3A4, dar nu are efect inhibitor asupra HMG-CoA

reductazei, de aceea nu pare să afecteze concentrațiile plasmatice ale altor medicamente metabolizate de CYP3A4. Inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4 cresc riscul miopatiei și rabdomiolizei, prin creșterea concentrației plasmatice de HMG-CoA reductază cu activitate inhibitorie în timpul tratamentului cu lovastatină. Asemenea inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV și nefazodonă.

De aceea, asocierea cu itraconazol, ketoconazol, inhibitori ai proteazei HIV, eritromicină; claritromicină, telitromicină și nefazodonă este contraindicată. Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină este inevitabil, tratamentul cu lovastatină trebuie suspendat în cursul tratamentului. Trebuie manifestată precauție la asocierea lovastatinei cu unii inhibitori CYP3A4 mai puțin puternici: ciclosporină, verapamil (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5.).

Ciclosporina

Riscul miopatiei/rabdomiolizei este crescut prin administrarea concomitentă a ciclosporinei, în special cu doze mari de lovastatină (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4). De aceea, doza de lovastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină. Deși mecanismul nu este complet înțeles, ciclosporina crește ASC a lovastatinei acid, probabil datorită în parte inhibiției CYP3A4.

Danazol

Riscul de miopatie și rabdomioliză este crescut prin administrarea concomitentă a danazolului cu doze mari de lovastatină (vezi pct. 4.4).

Amiodaronă și verapamil

Riscul de miopatie și rabdomioliză este crescut prin administrarea concomitentă de amiodaronă și verapamil cu doze mari de inhibitori înrudiți ai HMG-CoA reductazei (vezi pct. 4.4). De aceea, doza de lovastatină nu trebuie să depășească 40 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu amiodaronă sau verapamil, în afară de cazul când beneficiul clinic pare să depășească riscul crescut de miopatie și rabdomioliză.

Sucul de grapefruit

Sucul de grapefruit inhibă citocromul P450 3A4. Ingerarea concomitentă a unor cantități mari (peste 1 litru pe zi) de suc de grapefruit și lovastatină au scăzut semnificativ activitatea inhibitorie a HMG-CoA în plasmă. De aceea, trebuie evitată consumarea sucului de grapefruit în timpul tratamentului cu lovastatină.

Anticoagulante orale

Atunci când lovastatina și derivații de cumarină sunt utilizați concomitent, timpul de protrombină poate fi prelungit la unii pacienți. La pacienții cu tratament anticoagulant, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea lovastatinei și suficient de frecvent în timpul tratamentului inițial, pentru a fi sigur că nu are loc o alterare semnificativă a timpului de protrombină. Imediat ce timpul de protrombină stabil a fost documentat, el poate fi determinat la intervalele recomandate uzual pentru pacienții tratați cu terapie cumarinică. Dacă doza de lovastatină este schimbată sau întreruptă, aceeași procedură trebuie să fie repetată. Tratamentul cu lovastatină nu a fost asociat cu sângerări sau alte schimbări ale timpului de protrombină la pacienții care nu sunt tratați cu anticoagulante.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Lovastatină Arena este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Siguranța la femeile gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu lovastatină la femeile gravide. Rareori au fost primite rapoarte privind anomaliile congenitale după expunerea intrauterină. Oricum, într-o analiză prospectivă a 200 de sarcini expuse în timpul primului trimestru la lovastatină sau la un alt inhibitor înrudit de HMG-CoA reductază, incidența anomaliilor congenitale a fost comparabilă cu cea observată în populația generală. Acest număr de sarcini a fost suficient statistic pentru excluderea din incidența de fond a incidenței de 2,5 ori sau mai mare a anomaliilor congenitale.

Deși nu există nici o dovadă că incidența anomaliilor congenitale la fătul pacientelor tratate cu lovastatină sau cu alt inhibitor înrudit de HMG-CoA reductază diferă de cea observată la populația generală, tratamentul

mamei cu lovastatină poate reduce concentrațiile fătului de mevalonat, care este un precursor în biosinteza colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și, de obicei, întreruperea în timpul sarcinii a medicamentelor care scad lipemia trebuie să aibă un mic impact asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară. Din aceste motive, Lovastatină Arena nu trebuie utilizată la femeile gravide, care încearcă să devină gravide sau suspectate a fi gravide. Tratamentul cu Lovastatină Arena va fi suspendat pe durata sarcinii sau până s-a stabilit că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Alăptare

Nu se cunoaște dacă lovastatina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt excrete în laptele uman și datorită potențialului de reacții adverse severe, femeile tratate cu Lovastatină Arena trebuie să întrerupă alăptarea (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Lovastatina nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sunt prezentate frecvențele următoarelor reacții adverse, care au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau a utilizării post-autorizare, pe baza proporției incidenței din studiile clinice mari, pe termen lung, controlate cu placebo.

Frecvențele reacțiilor adverse enumerate mai jos sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($> 1/10$), frecvente ($> 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($> 1/1000$, $< 1/100$), rare ($> 1/10000$, $< 1/1000$), sau foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacții adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Rare: anorexie

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: cefalee, parestezie, amețeală, neuropatie periferică, disgeuzie, insomnie, anxietate, tulburări ale somnului.

Tulburări oculare

Rare: vedere încetșoșată, diplopie.

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: constipație, dispepsie

Rare: durere abdominală, flatulență, diaree, greață, vărsături, uscăciunea gurii

Tulburări hepato-biliare

Rare: hepatită/icter

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit

Rare: alopecie, urticarie, eritem multiform, incluzând sindromul Steven Johnson și necroliză epidermică toxică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: miopatie, rabdomioliză, mialgie, crampe musculare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: astenie

Un sindrom aparent de hipersensibilitate s-a raportat rareori, care a inclus unele din următoarele trăsături: anafilaxie, angioedem, sindrom similar lupusului eritematos, polimialgie reumatică, vasculită,

trombocitopenie, leucopenie, euzinofilie, anemie hemolitică, anticorpi nucleari pozitiv, ESR crescut, artrită și artralgie, urticarie, astenie, fotosensibilitate, febră, înroșire, dispnee și stare de rău indefinit.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creșteri ale transaminazelor serice ($> 3 \times$ LSN) (vezi pct. 4.4).

Rare: alte anomalii ale testelor funcției hepatice, incluzând creșteri ale fosfatazei alcaline și ale bilirubinei; creșteri ale concentrațiilor serice de CK (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu poate fi recomandat nici un tratament specific până când nu se va obține o experiență cu supradozajul lovastatinei. Trebuie adoptate măsurile normale și monitorizarea funcției hepatice.

Capacitatea lovastatinei și a metaboliților săi pentru dializă nu este încă cunoscută.

La cinci voluntari sănătoși li s-a administrat până la 200 mg lovastatină, ca o doză unică, fără reacții adverse semnificative clinic. Au fost raportate cazuri izolate de supradozare accidentală. Nici unul dintre pacienții nu a avut simptome specifice și toți și-au revenit fără sechele. Cea mai mare doză a fost 5-6 g.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, hipocolesterolemiante și hipertrigliceridemiante, inhibitori ai CoA-REDUCTAZEI, codul ATC: C10AA02.

Lovastatina, o lactonă inactivă, este hidrolizată la forma corespunzătoare hidroxiacid după administrare orală. Acest acid inhibă 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductaza, o enzimă care catalizează etapa primară și limitativă a biosintezei colesterolului. În studiile clinice, lovastatina a redus concentrațiile plasmatiche de colesterol total, de LDL-colesterol și de VLDL-colesterol (lipoproteină cu densitate mică și lipoproteină cu densitate foarte mică).

Lovastatina a determinat de asemenea o creștere moderată a HDL-colesterol (lipoproteină cu densitate mare) și reducerea trigliceridelor plasmatiche.

Forma activă a lovastatinei este un inhibitor specific al HMG-CoA reductazei, enzima care catalizează conversia HMG-CoA reductazei în mevalonat.

Deoarece conversia HMG-CoA reductazei în mevalonat este o etapă primară a biosintezei colesterolului, se crede că tratamentul cu lovastatină nu determină acumularea unor steroli toxici.

Mai mult, însăși HMG-CoA reductaza este rapid convertită în acetil-CoA, care este parte a multor procese de biosinteză în organism.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lovastatina este o lactonă rapid hidrolizată *in vivo* în forma corespunzătoare β - hidroxiacid, un inhibitor potent de HMG – CoA reductază.

După administrarea orală de lovastatină marcată cu C14, 10% din doză a fost excretată în urină și 83% în fecale. Proporția excretată în fecale, reprezentând echivalentul medicamentului absorbit excretat în bilă,

apreciat prin radioactivitate (lovastatina și metaboliti C14), atinge un maxim la 2 ore și scade rapid la aproximativ 10% din valoarea maximă la 24 ore după administrare. Absorbția lovastatinei estimată relativ la o doză intravenoasă de referință a fost de aproximativ 30% din doza orală la fiecare dintre cele 4 specii de animale testate. În studiile la animale, după administrare orală, lovastatina a avut o selectivitate mare pentru ficat, unde a atins concentrații substanțial mai mari decât în alte țesuturi. Lovastatina prezintă fenomen extensiv de prim pasaj hepatic, principalul său loc de acțiune, cu excreția ulterioară a metabolizilor săi în bilă. Ca o consecință a extracției hepatice extensive a lovastatinei, disponibilitatea medicamentului în circulația generală este mică și variabilă. Într-un studiu la 4 pacienți hipercolesterolemici care au primit o singură doză, s-a estimat că mai puțin de 5% din doza orală de lovastatina a ajuns în circulația generală ca inhibitor activ. După administrarea comprimatelor de lovastatina, coeficientul de variație, calculat ca medie a variațiilor individuale, a fost de aproximativ 40% din AUC a activității inhibitorii totale în circulația generală. Atât lovastatina cât și metabolitul său β-hidroxiacid sunt legați de proteinele plasmatiche umane în proporție mare (>95%). Studiile la animale au arătat că lovastatina traversează bariera hematoencefalică și placentară. Principalii metabolizi activi prezenți în plasma umană sunt β-hidroxiacidul lovastatinei și derivatul său 6'-hidroxi și doi metabolizi suplimentari. Concentrațiile plasmatiche maxime, atât ale inhibitorilor activi cât și ale celor totali, au fost atinse în 2-4 ore de la administrare. În timp ce dozele terapeutice recomandate sunt între 20 și 80 mg/zi, linearitatea activității inhibitorii în circulația generală a fost stabilită printr-un studiu ce a utilizat o singură doză de lovastatina de 60-120 mg. Cu doza zilnică unică, concentrațiile plasmatiche ale inhibitorilor totali au atins un nivel constant între a doua și a treia zi de tratament. Atunci când lovastatina a fost administrată pe stomacul gol, concentrațiile plasmatiche ale inhibitorilor totali au fost în medie de două treimi față de cele observate în cazul administrării lovastatinei după o masă test standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min), concentrația plasmatică a inhibitorilor totali după o singură doză de lovastatină a fost de aproximativ două ori mai mare decât cea obținută la voluntarii sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea repetată a lovastatinei în doze mari a avut efecte toxice la diferite specii de animale, care au fost atribuite unei acțiuni farmacologice excesive. Principalele organe țintă au fost ficatul și SNC. În studiile la câini, după administrarea lovastatinei în doze mari a apărut cataracta; oricum, pe baza concentrațiilor ASC, pare să fie o margine de siguranță suficient de mare în legătură cu doza terapeutică la om.

În studii toxicologice genetice *in vitro* și *in vivo*, nu s-a obținut dovada potențialului genotoxic.

O incidență crescută a tumorilor s-a observat după administrarea lovastatinei în studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan, pentru detectarea potențialului tumorigen.

Specii	Expunere relativă (prin comparație cu doza terapeutică la om) pe baza concentrațiilor ASC	Tumori observate
Șobolan	2-7	Carcinoame hepatocelulare
Șoarece	1-2	Papiloame în epitelul scuamos (non-glandular) al mucoasei gastrice*
Șoarece	3-4	Carcinoame hepatocelulare și adenoame
Șoarece	4	Adenoame pulmonare

* La om mucoasa gastrică constă exclusiv din epitelul glandular.

Semnificația acestor rezultate pentru tratamentul pe termen lung la om nu este clară încă.

În studiile toxicologice privind reproducerea, după administrarea dozelor mari (800 mg/kg/zi) la șobolani și șoareci au apărut la feteși malformații scheletale. La iepuri, cu doze de până la 15 mg/kg/zi nu au fost observate malformații la puii născuți.

Fertilitatea a fost afectată la câini, cu doze de la 20 mg/kg/zi, dar studiile privind fertilitatea efectuate la șobolani s-au dovedit negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Butilhidroxianisol (E 320)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC / Al a 10 comprimate
Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC / Al a 20 comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC / Al a 14 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC / Al a 10 comprimate
Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC / Al a 10 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC / Al a 20 comprimate
Cutie cu 6 blistere din PVC-PVDC / Al a 14 comprimate
Cutie cu 7 blistere din PVC-PVDC / Al a 14 comprimate
Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC / Al a 20 comprimate
Cutie cu 8 blistere din PVC-PVDC / Al a 14 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A
Str. Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Etaj 1, Ap. 1
Sector 2, cod 024022, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12692/2019/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare –Martie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019