

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEDOSTATIN 40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține lovastatină 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 126,00 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate plate de formă rotundă, de culoare albă, cu diametrul de 8 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Medostatin este indicat pentru reducerea concentrațiilor plasmatice 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 (conținut redus de grăsimi saturate) 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 plasmatice crescute ale colesterolului total induse de concentrațiile mari ale lipoproteinelor cu densitate intermediară (LID) nu a fost studiată.

De asemenea, Medostatin este indicat la pacienții adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, ca un adjuvant al dietei, pentru reducerea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL colesterolului și apolipoproteinei B.

Prevenirea bolilor cardiovasculare

Medostatin este indicat 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 terapeutice de scădere a valorilor colesterolului total și LDL-colesterolului până la valorile normale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată este de 20 mg, o dată pe zi, administrată în timpul mesei de seară. La pacienții cu valori foarte mari ale colesterolului (> 300 mg/dl, în cursul dietei) doza inițială poate fi 40 mg/zi. Doza recomandată este cuprinsă între 10-80 mg/zi, administrată în priză unică sau fracționat. Doza zilnică maximă recomandată este 80 mg. Doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul pacienților. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mari.

La pacienții adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă doza recomandată este cuprinsă între 10-40 mg/zi; doza maximă recomandată este 40 mg/zi.

La pacienții cărora li se administrează imunosupresoare concomitent cu lovastatină, doza maximă zilnică administrată este 20 mg.

În timpul terapiei cu Medostatin concentrația plasmatică a colesterolului trebuie monitorizată periodic. Se poate lua în considerare posibilitatea reducerii dozelor de lovastatină în cazul în care colesterolemia scade sub valoarea țintă.

Terapie asociată: date recente sugerează că efectul lovastatinei de scădere a colesterolului și efectul colestiraminei de creștere a excreției acidului biliar, sunt complementare, iar doza de Medostatin nu trebuie să depășească 20 mg/zi.

La pacienții cărora li se administrează amiodaronă sau verapamil concomitent cu Medostatin, doza nu trebuie să depășească 40 mg/zi.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală moderată nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece eliminarea renală a lovastatinei este mică. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) creșterile dozei peste 20 mg/zi trebuie luate în considerare cu atenție.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării lovasatatinei la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Datele disponibile până în prezent sunt descrise la punctele 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la lovastatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Boală hepatică activă sau concentrații serice ale transaminazelor, persistent crescute, inexplicabile
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6)
- Administrare concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, inhibitori de protează a HIV, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă) (vezi pct 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale:

Înainte de inițierea tratamentului cu Medostatin 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 a alți inhibitori de HMG-CoA reductază, cauzează uneori miopatie, care se manifestă cu durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, cu valori ale creatin kinazei (CK) de mai mult de 10 x limita superioară a valorii normale. Miopatia, se poate prezenta sub formă de rabdomioliză, cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei, rareori letală. Riscul de miopatie crește cu creșterea concentrațiilor plasmaticice ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază.

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductază, riscul de miopatie / rabdomioliză este proporțional cu creșterea dozelor.

Într-un studiu clinic (EXCEL), în care pacienții au fost atent selectați și monitorizați, fiind exclusă administrarea concomitentă de medicamente care interacționează cu lovastatina, s-a raportat un caz de miopatie în grupul celor 4933 pacienți randomizați să utilizeze 20-40 mg lovastatină pe zi, timp de 48 săptămâni; în grupul celor 1649 randomizați să utilizeze 80 mg de lovastatină pe zi s-au raportat 4 cazuri de miopatie.

La începutul tratamentului sau la creșterea dozei, pacienții trebuie avertizați în legătură cu riscul de apariție al miopatiei și trebuie atenționați cu privire la necesitatea de a își informa imediat medicul în caz de debut al unei afecțiuni cu dureri musculare, tensiune sau slăbiciune musculară inexplicabile.

O atenție deosebită trebuie să fie acordată pacienților cu factori predispozanți pentru apariția rabdomiolizei. Pentru a stabili o valoare inițială de referință, înainte de a începe tratamentul, trebuie să determine valoarea creatinkinazei (CK) în următoarele situații:

- vârstnici (vârsta > 70 ani)
- Insuficiență renală
- Hipotiroidism necontrolat
- Antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară după utilizarea de statine sau fibrați
- Alcoolism.

În aceste situații, trebuie evaluat riscul în raport cu beneficiul tratamentului, și se recomandă monitorizare clinică atentă. În cazurile în care pacientul a avut antecedente de toxicitate musculară în timpul tratamentului cu alte statine sau fibrați, se începe cu prudență tratamentul cu un alt membru al clasei și nu se va începe tratamentul dacă valorile CK sunt crescute (de 5 ori limita superioară a valorilor normale).

Dacă pacientul prezintă dureri, crampe sau slăbiciune musculare în timpul tratamentului cu o statină, trebuie determinată valoarea CK. Dacă se constată că aceste valori, în absența unor exerciții fizice, sunt semnificativ crescute - de 5 ori limita superioară a valorii normale, tratamentul va fi oprit. Dacă simptomele sunt severe și produc disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt mai mici decât 5 ori limita normală, oprirea tratamentului trebuie luată în considerare. În cazurile în care simptomele dispar și valoarea CK revine la nivelurile normale, se poate începe din nou tratamentul cu lovastatină sau cu o altă statină, la doze mai mici și sub atentă supraveghere medicală. Tratamentul cu lovastatină trebuie oprit pentru câteva zile înainte de o intervenție chirurgicală sau de un eveniment medical major.

Riscul de miopatie și rabdomioliză este crescut semnificativ în cazul utilizării lovastatinei concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketaconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori de protează HIV, nefazodon) precum și cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol. Riscul de miopatie și rabdomioliză crește în cazul utilizării concomitente cu alți fibrați, niacin în doze hipolipemiente (≥ 1 g/zi), amiodaronă sau verapamil. Doza de lovastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină, danazol, gemfibrozil sau cu doze hipolipemiente (> 1 g/zi) de niacin. Utilizarea concomitentă de lovastatină cu gemfibrozil trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul este superior riscului de administrare. În cazul terapiei concomitente cu lovastatină 20 mg și alți fibrați, niacin, ciclosporină sau danazol riscurile potențiale trebuie să fie atent evaluate. A se evita utilizarea concomitentă a lovastatinei, la doze mai mari de 40 mg pe zi, cu amiodaronă sau verapamil.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Efecte hepatice

În studiile clinice inițiale puțini pacienți au prezentat creșteri marcate ale valorilor serice ale transaminazelor (mai mult de 3 ori limita superioară a valorilor normale) ; de obicei acestea apar la 3-12 luni după începerea tratamentului cu lovastatină, dar fără simptome de icter sau alte semne sau simptome.

În studiul EXCEL efectuat la 8245 de pacienți, timp de peste 48 săptămâni, frecvența creșterilor marcate ale concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor (mai mult de 3 ori limita superioară a valorilor normale), după determinări succesive, comparativ cu placebo, a fost de 0,1% în grupul tratat

cu doza de 20 mg lovastatină pe zi, de 0,9% în grupul tratat cu doza de 40 mg lovastatină pe zi și de 1,5% în grupul tratat cu doza de 80 mg lovastatină pe zi. Se recomandă ca testele funcționale hepatice să fie efectuate la toți pacienții înainte de a folosi 40 mg de lovastatină pe zi sau mai mult sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic. Dacă a valorile transaminazelor depășesc de trei ori limita superioară a valorilor normale, trebuie evaluat riscul potențial de a continua tratamentul cu lovastatină, comparativ cu beneficiile așteptate. Dacă aceste creșteri sunt persistente sau progresive, medicamentul ar trebui întrerupt.

Acest medicament trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități mari de alcool și / sau au antecedente de boli hepatice. Bolile hepatice active sau creșterile persistente, inexplicabile ale transaminazelor serice reprezintă o contraindicație pentru utilizarea de lovastatină.

Efecte oculare

În absența unui tratament, este de așteptat ca frecvența opacifierii cristalinului să crească în timp, ca rezultat al îmbătrânirii. Date din studiile clinice pe termen lung nu indică nici un efect advers al lovastatinei asupra cristalinului.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, lovastatina a fost mai puțin eficientă, posibil din cauza absenței receptorilor pentru LDL-colesterol la acești pacienți.

Hipertrigliceridemie

Lovastatina are doar efecte moderate de scădere a trigliceridemie și nu este indicată atunci când hipertrigliceridemia este anomalia de bază (de exemplu în hiperlipidemiile de tip I, IV și V).

Boală pulmonară interstițială

Pentru unele statine s-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8.). Simptomele de prezentare pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, scăderea ponderală și febră). Dacă se suspectează apariția bolii pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți

În studiile controlate limitate (vezi pct 4.8 și 5.1), nu a existat nici un efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la băieți adolescenți sau pe durata ciclului menstrual la fete.

Adolescentele ar trebui să fie consiliate cu privire la metodele contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu lovastatin (vezi pct 4.3 și 4.6). Efectul lovastatinei nu a fost studiat în mod adecvat la copii la pre-pubertate sau fete pre- menarhă, nici la pacienții mai tineri de 10 de ani.

Medostatin conține lactoză: pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de miopatie și de rabdomioliză crește în caz de administrare concomitentă de lovastatină cu gemfibrozil, fibrati și niacin (acid nicotinic > 1 g / zi). Efectele altor produși farmaceutici asupra lovastatinului au ca substrat citocromul P450 3a4, dar nu au niciun efect inhibitor asupra HMG-CoA reductazei și, prin urmare, concentrația plasmatică a acestor substanțe nu este modificată.

În timpul tratamentului concomitent cu lovastatină, inhibitorii citocromului P450 3A4 cresc riscul de miopatie și rabdomioliză prin creșterea concentrației plasmatică a HMG-CoA reductazei. Acești inhibitori ai citocromului P4503A4 sunt reprezentați de : itraconazol, ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori de protează HIV și nefazodonă ; de aceea, administrarea concomitentă a lovastatinei cu aceste medicamente este contraindicată. Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, itraconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină este inevitabil din punct de vedere medical, terapia cu lovastatină trebuie să fie suspendată.

Este necesară prudență atunci când lovastatină este administrată concomitent cu ciclosporină și verapamil.

Ciclosporină

Riscul de miopatie / rabdomioliză este crescut în cazul administrării concomitente de ciclosporină, în special în cazul terapiei cu doze mai mari de lovastatină. Prin urmare, doza de lovastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină. Deși mecanismul de acțiune nu este complet cunoscut, a fost demonstrat că ciclosporina crește biodisponibilitatea HMG-CoA reductazei, probabil prin inhibarea CYP3A4.

Danazol

Riscul de miopatie / rabdomioliză este crescut în cazul administrării concomitente de doze mai mari de lovastatină cu danazol.

Amiodaronă și verapamil

Riscul de miopatie și rabdomioliză este crescut atunci când amiodarona sau verapamilul sunt administrate concomitent cu doze mari de inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, doza de lovastatină nu trebuie să depășească 40 mg pe zi, la pacienții tratați concomitent cu amiodarona sau verapamil.

Acid fusidic

Riscul de miopatie poate crește atunci când acidul fusidic este utilizat concomitent cu un membru al clasei de inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Pacienții tratați concomitent cu acid fusidic și lovastatină trebuie monitorizați îndeaproape.

Suc de grapefruit

Sucul de grapefruit inhibă citocromul P450 3A4. Consumul de cantități mari de suc de grapefruit (mai mult de un litru pe zi) în timpul tratamentului cu lovastatină a determinat o creștere semnificativă a activității HMG-CoA reductazei în plasmă. De aceea, se recomandă a se evita consumul de suc de grapefruit în timpul tratamentului cu lovastatină.

Anticoagulante orale :

Când este administrată lovastatină concomitent cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină poate fi crescut la unii pacienți. Înainte de a începe tratamentul cu lovastatină, este recomandată determinarea timpului de protrombină la pacienții tratați cu anticoagulante, precum și în timpul tratamentului, pentru a se asigura faptul că nu există modificări substanțiale ale timpului de protrombină. Dacă se modifică doza de lovastatină, aceeași procedură trebuie repetată. Tratamentul cu lovastatină nu se asociază cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu urmează tratament anticoagulant.

Propranolol

La voluntari, nu s-au identificat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative clinic după administrarea concomitentă de doze unice de lovastatină și propranolol.

Digoxină

La pacienții cu hipercolesterolemie, administrarea concomitentă de digoxină și lovastatină nu a avut efect asupra concentrației plasmatice a digoxinei.

Alte interacțiuni

În studiile clinice, lovastatina a fost administrată concomitent cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), beta-blocante, antagoniști de calciu (cu excepția verapamilului), diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene, medicamente hipoglicemiante (cloropropamidă, glipizidă, gliburide, insulini) și au existat dovezi de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța administrării lovastatinei la femeile gravide. S-a demonstrat că lovastatina produce malformații scheletice la șoareci și șobolani, la concentrații plasmatice de 40 de ori mai mari decât cele la care este expus omul. Atunci când medicamentul a fost administrat la șoareci și șobolani în doze mici (de 3 - 8 ori mai mari decât dozele uzuale la om) nu au fost observate malformații ale fătului.

Rareori au fost raportate malformații congenitale consecutive expunerii intrauterine la inhibitorii ai HMG-CoA reductazei. La un copil a cărui mamă a utilizat lovastatină și sulfat de dextroamfetamină în timpul primului trimestru de sarcină au fost raportate: deformare osoasă congenitală severă, fistulă traheo-esofagiană și atrezie anală (asociere Vater).

Lovastatina poate fi administrată la femeile cu potențial fertil numai când este puțin probabil ca aceste paciente să rămână gravide și acestea au fost informate despre riscul potențial. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu lovastatină, trebuie întreruptă administrarea acesteia și pacienta trebuie informată din nou despre riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se știe dacă lovastatina se excretă în laptele matern la om. Pentru că există un potențial de reacții adverse grave la sugari, femeile tratate cu lovastatină trebuie să întrerupă alăptarea.

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

Medostatin nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lovastatina este, în general, bine tolerată. Reacțiile adverse sunt moderate și tranzitorii.

Frecvența următoarelor reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață se bazează pe evaluarea incidenței în 2 studii clinice mari, pe termen lung, EXCEL și AFCAPS/TexCAPS, efectuate la 8245 și, respectiv, 6605 pacienți. Durata studiilor a fost de 5,2 ani (AFCAPS) și, respectiv, 48 săptămâni (EXCEL). În studiul AFCAPS/TexCAPS întreruperea tratamentului s-a făcut doar după raportarea de reacții adverse grave sau reacții adverse provocate de medicament. În plus au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor și CK. În studiul EXCEL au fost raportate toate reacțiile adverse. Dacă incidența reacțiilor adverse după administrarea lovastatinei a fost mai redusă sau similară față de placebo și dacă s-au raportat spontan reacții adverse, aceste reacții adverse au fost introduse în categoria „rare”.

La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Tulburări ale somnului, incluzând isomnie și coșmaruri;
- Amnezie;
- Disfuncții sexuale;
- Cazuri excepționale de boală pulmonară intersitițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct.4.4).

Reacțiile adverse au fost clasificate după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări oculare:

Rare: vedere încețoșată

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: constipație, dispepsie

Rare: durere abdominală, diaree, xerostomie, balonare, greață, vărsături

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Rare: oboseală

Tulburări hepatobiliare:

Rare: icter colestatic, hepatită

Tulburări metabolice și de nutriție:

Rare: anorexie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Rare: miopatie, rabdomioliză, mialgii, crampe musculare

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: amețeli, disgeuzie, cefalee, parestezii, neuropatie periferică

Tulburări psihice:

Rare: insomnie, tulburări mintale, inclusiv anxietate, tulburări ale somnului

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente: prurit

Rare: alopecie, eritem polimorf, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, erupții cutanate, urticarie, necroliză epidermică toxică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rar s-a raportat un sindrom de hipersensibilitate, care a inclus una sau mai multe din următoarele manifestări: angioedem, sindrom lupoid, polimialgie, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie, anemie hemolitică, test pozitiv pentru anticorpii antinucleari (ANA), viteză de sedimentare a hematiilor crescută, artrită, artralгии, urticarie, astenie, fotosensibilitate, febră, eritem, frisoane, stare generală de rău și tuse uscată.

Investigații diagnostice:

Mai puțin frecvente: creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale, creșteri confirmate prin teste repetate)

Rare: alte modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice, inclusiv valori crescute ale bilirubinei și fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale CK (determinate de creșterea fracțiunii non-cardiace a CK)

Terapie concomitentă: atunci când lovastatina este administrată concomitent cu alte medicamente hipolipemiente (gemfibrozil, probucol etc.) sau cu medicamente imunosupresoare apare o incidență crescută de dezvoltare a miopatiei (vezi pct.4.4).

Următoarele reacții adverse au fost asociate cu medicamentele din această clasă. Nu toate efectele enumerate mai jos au fost asociate cu tratamentul cu lovastatina.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Crampe musculare, mialgie, miopatie, rabdomioliză, artralгии.

Tulburări ale sistemului nervos:

Disfuncții ale anumitor nervi cranieni (inclusiv disgeuzie, afectare a mișcărilor oculare, pareză facială), tremor, amețelă, vertij, pierdere a memoriei, parestezie, neuropatie periferică, paralizie a nervilor periferici, anxietate, insomnie, depresie.

Tulburări ale sistemului imunitar: rar a fost raportat un sindrom de hipersensibilitate aparentă, care include una sau mai multe dintre următoarele reacții: anafilaxie, angioedem, sindrom lupoid, polimialgie reumatică, vasculită, purpură, trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică, anticorpi antinucleari, creștere a VSH, eozinofilie, artrită, artralгии, urticarie, astenie, fotosensibilitate, febră, eritem facial, dispnee, necroză epidermică toxică, eritem polimorf, inclusiv sindrom Stevens – Johnson.

Tulburări gastro-intestinale

Pancreatită, hepatită, inclusiv hepatită cronică activă, icter colestatic, modificări lipidice la nivel hepatic, rar ciroză, necroză hepatică fulminantă și hepatom, anorexie, vărsături.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Alopecie, prurit. A fost raportată o varietate de modificări ale pielii (de exemplu noduli, modificări de culoare, uscăciune a pielii/ mucoaselor, modificări ale fanerelor) .

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Ginecomastie, pierdere a libidoului, disfuncție erectilă.

Tulburări oculare

Agravare a cataractei, oftalmoplegie.

Investigații diagnostice

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, creștere a concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, γ - glutamiltranspeptidazei și bilirubinei; modificări ale parametrilor funcției tiroidiene.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lovastatinei (10, 20 și 40 mg pe zi) la 100 de copii de vârstă cuprinsă între 10 și 17 ani. cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost evaluate în studii clinice controlate cu o durată de 48 de săptămâni, la băieți adolescenți și o durată de 24 săptămâni la fete care sunt la cel puțin un an după menarhă. Dozele mai mari de 40 mg nu au fost studiate la această populație.

Profilul de siguranță al lovastatinei obținut din aceste studii limitate, controlate a fost în general similar cu cel obținut pentru adulților; cu excepția unei reduceri semnificative statistic a nivelului de LH la adolescente tratate cu lovastatin.

Nu a existat nici un efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la băieții adolescenți sau pe perioada ciclului menstrual la femei (vezi pct 4.4 și 5.1).

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

La cinci voluntari sănătoși de sex masculin s-au administrat doze de până la 200 mg lovastatina, în priză unică, fără să apară reacții adverse semnificative clinic. Au fost raportate numai câteva cazuri de supradozaj accidental cu lovastatină. Pacienții nu au prezentat simptome specifice și nu au rămas cu sechele. Doza maximă ingerată a fost 5-6 g. Nu este cunoscut dacă lovastatina și metaboliții săi pot fi eliminați prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiant, hipocolesterolemiant și hipotrigliceridemiant, inhibitori ai CoA-reductazei, codul ATC: C10AA02

Lovastatina este un hipolipemiant izolat dintr-o tulpina de *Aspergillus terreus*. După ingestia orală a lovastatinei, o lactonă inactivă, aceasta este hidrolizată la forma corespunzătoare β - hidroxiacid. Acesta este metabolitul principal și un inhibitor al 3 - hidroxi - 3 metilglutaril - coenzima A (HMG - CoA) reductazei. Această enzimă catalizează conversia HMG - CoA la mevalonat, care este o etapă precoce și limitativă în biosinteza colesterolului.

Lovastatina reduce atât valorile concentrației normale de colesterol, cât și valorile crescute ale concentrației de LDL-colesterol. LDL -colesterolul este format din VLDL-colesterol și este catabolizat predominant datorită receptorilor LDL cu afinitate mare. Mecanismul reducerii LDL-colesterolului poate implica atât scăderea concentrațiilor de VLDL- colesterol, cât și inducerea receptorilor LDL, ceea ce duce la reducerea producerii și/sau creșterea catabolismului LDL-colesterolului.

Apolipoproteina B scade, de asemenea, semnificativ în timpul tratamentului cu lovastatină. Deoarece fiecare particulă de LDL-colesterol conține o moleculă de apolipoproteină B și în alte lipoproteine se găsește o cantitate mică de apolipoproteină B, aceasta sugerează ferm că lovastatina nu determină doar reducerea LDL colesterolului, ci reduce și concentrația particulelor circulante de LDL.

De asemenea, lovastatina poate produce creșteri de intensitate variabilă a HDL-colesterolului și reduceri moderate ale VLDL- colesterolului și trigliceridelor plasmatic. Efectele lovastatinei asupra Lp(a), fibrinogenului și altor markeri biochimici independenți ai riscului de boală coronariană nu sunt cunoscute.

Copii și adolescenți

Într-un dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, 132 de băieți, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu hipercolesterolemia familială heterozigotă (LDL-C 189-500 mg / dl) au fost randomizați pentru administrare de lovastatină (n = 67) sau placebo (n = 65) timp de 48 săptămâni.

Doza de lovastatină administrată o dată pe zi, seara a fost de 10 mg pentru primele 8 săptămâni, 20 mg pentru a doua 8 săptămâni, și după aceea 40 mg. Lovastatina a scăzut semnificativ valoarea medie inițială totală-C cu 19,3%, medie LDL-C cu 24,2% și nivelurile medii de apolipoproteinei B cu 21%.

În mod similar într-un alt studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, 54 de fete cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, care au fost cel puțin un an după menarhă, cu hipercolesterolemia familială heterozigotă (LDL-C 160-400 mg / dl) au fost randomizate pentru administrare de lovastatină (n = 35) sau placebo (n = 19) timp de 24 săptămâni. Doza de lovastatină o dată pe zi, seara a fost de 20 mg pentru primele 4 săptămâni, și 40 mg ulterior.

Lovastatina a scăzut în mod semnificativ valoarea medie inițială totală-C cu 22,4%, medie LDL-C cu 29,2%, nivelurile medii de apolipoproteinei B cu 24,4%, iar nivelurile trigliceridelor mediane cu 22,7%.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 40 mg pe zi nu au fost studiate la copii.

Eficacitatea pe termen lung a terapiei cu lovastatină, în copilărie la reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă nu a fost stabilită.

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 C^{14} , 10% din doză a fost excretată în urină și 83% în materiile fecale. Procentul excretat în materiile fecale, reprezentând echivalentul medicamentului absorbit excretat în bilă, apreciat prin radioactivitate (lovastatina și metaboliti ^{14}C), atinge un maxim la 2 ore și scade rapid la aproximativ 10% din valoarea maximă la 24 ore după administrare. În cazul administrării orale, absorbția lovastatinei, comparativ cu doza de referință administrată intravenos, a fost de aproximativ 30%, 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 metabolizare intensă la primul pasaj

hepatic, principalul său loc de acțiune, cu excreția ulterioară a metaboliților săi în bilă. Ca o consecință a extracției hepatice extensive a lovastatinei, disponibilitatea medicamentului în circulația generală este mică și variabilă. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți cu hipercolesterolemie, la care s-a administrat oral o singură doză, s-a estimat că mai puțin de 5% din doza de lovastatina a ajuns în circulația generală sub formă de inhibitor activ. După administrarea comprimatelor de lovastatină, coeficientul de variație, calculat ca medie a variațiilor individuale, a fost de aproximativ 40% din ASC a activității inhibitorii totale în circulația generală.

La om, atât lovastatina cât și metabolitul său β -hidroxiacid se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare (>95%). Studiile la animale au arătat că lovastatina traversează bariera hematoencefalică și placentară.

Principali metaboliți activi prezenți în plasma umană sunt β -hidroxiacidul lovastatinei și derivatul său 6'-hidroxi și doi metaboliți suplimentari. Concentrațiile plasmatice 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, liniaritatea activității inhibitorii în circulația generală a fost stabilită printr-un studiu în care s-a utilizat o singură doză de lovastatină de 60-120 mg. Cu doza zilnică unică, concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor totali au atins un nivel constant între a doua și a treia zi de tratament. Atunci când lovastatina a fost administrată în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice 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

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 21 de luni efectuat la șoareci a existat o creștere semnificativă statistic a incidenței carcinoamelor hepatocelulare și adenoamelor, atât la femele cât și la masculi, la o doză de 500 mg/kg și zi. Aceasta doză a determinat o expunere plasmatică totală la medicament de 3-4 ori mai mare decât cea obținută la om în cazul administrării dozelor maxime recomandate de lovastatină. Nu au fost observate creșteri tumorale la doze de 20-100 mg/kg și zi, doze care au produs o expunere plasmatică totală la medicamentul de 0,3-2 ori mai mare decât cea obținută la om în cazul administrării dozei de 80 mg/zi. O creștere semnificativă statistic a adenoamelor pulmonare a fost observată la femelele de șoarece după o expunere la medicament de 4 ori mai mare decât la om.

A existat o creștere a incidenței papilomului în mucoasa ne-granulară a stomacului șoarecilor, începând de la o expunere de 1-2 ori mai mare decât la om. Mucoasa glandulară nu a fost afectată. Mucoasa stomacului uman conține numai mucoasa glandulară.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 24 de luni efectuat la șobolani, a existat o relație pozitivă de tip doză-efect privind carcinogenitatea hepatocelulară la masculi, la o expunere la medicament de 2 - 7 ori mai mare decât cea obținută la om în cazul administrării dozei de 80 mg/zi.

Nu a fost observată mutagenitate în cadrul testului microbial mutagen folosind tulpini de *Salmonella Typhimurium*, cu sau fără activarea metabolică a ficatului de șobolan sau șoarece. În plus, nu s-au observat afectări ale materialului genetic în cadrul testului eluției alcaline *in vitro* care a folosit hepatocite de șoarece sau șobolan, a studiului privind riscul mutagen pe celule de mamifer V-79 și a studiului *in vitro* al aberațiilor cromozomiale pe celule CHO sau a testului *in vivo* privind apariția aberațiilor cromozomiale la nivelul măduvei osoase a șoarecilor.

Atrofia testiculară determinată de medicament, scăderea spermatogenezei, degenerarea spermatocitelor și formarea de celule gigant au fost observate la câini, începând de la o doză de 20 mg/kg și zi. Nu au fost descoperite efecte ale lovastatinei asupra fertilității în studiile efectuate la șobolani.

Lovastatina a produs malformații scheletale la șoareci și șobolani la concentrații plasmatice de 40 de ori mai mari decât expunerea la om.

Atunci când medicamentul a fost administrat la șoareci, șobolani și iepuri în doze mai mici (de 3-8 ori mai mari decât cele uzuale la om) nu au fost observate malformații fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Butilhidroxianisol (BHA)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12988/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Decembrie 2006
Reînnoirea autorizației: Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020