

|                                                        |          |
|--------------------------------------------------------|----------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                       |          |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 11144/11145 | 11.04.05 |
| 677/28.06.05                                           | Менш     |

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА LIPOPRES

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ LIPOPRES

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Lovastatin 20 mg в една таблетка.

Lovastatin 40 mg в една таблетка.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

- **Първична хиперхолестеролемия (тип Па и Пв)**, при високи нива на общия холестерол и на LDL-холестерола, в случаите на недостатъчен отговор към диетолечението;
- **Исхемична болест на сърцето (ИБС)**, за забавяне на прогресията на коронарната атеросклероза чрез понижаване на нивата на LDL-холестерола, като част от комплексното лечение.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Начална дневна доза - 20 mg, приета еднократно при вечерното хранене.

При лека до умерена **хиперхолестеролемия**, лечението може да започне с 10 mg дневно.

За лечение на **ИБС** - 20 - 80 mg дневно, приети еднократно или разпределени в два приема.

Максимална дневна доза - 80 mg.

Коригиране на дозата, се прави през интервал, не по-малък от 4 седмици.

Дозата на LIPOPRES трябва да се намали, ако нивото на LDL-холестерола е под 75 mg/dL (1.94 mmol/l) или ако общият плазмен холестерол е под 140 mg/dL (3.6 mmol/l).

По време на лечението с LIPOPRES, пациентите трябва да бъдат поставени на холестеролпонижаваща диета.

Еднократния прием вечер показва по-голяма ефективност, отколкото ако същата доза се приема сутрин, поради факта, че синтезата на холестерол е по-активна през нощта.

Не е необходима промяна на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречна недостатъчност, поради това, че lovastatin не се подлага на значителна ренална екскреция. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min), прилагането на дневна доза над 20 mg трябва внимателно.



#### **4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Свърхчувствителност към някои от компонентите на лекарството;
- Активно чернодробно заболяване или персистиращи повишени стойности на трансаминазите;
- Бременност и кърмене.

#### **4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

LIOPRES трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване. При лечение с LIOPRES, може да се наблюдава повишаване на серумните нива на трансаминазите, но без развитие на жълтеница или други клинични симптоми. Леко до умерено повишаване на серумните нива на трансаминазите може да се наблюдава в началото на лечението. Тези промени обикновено са преходни и не налагат прекъсване на лечението. Препоръчва се определяне на изходните им нива преди започване на лечението и периодично след това, особено при пациенти с абнормални стойности на чернодробните функционални проби и/или употребяващи големи количества алкохол. Ако стойностите на серумните трансаминази надвишават над 3-пъти горната граница на референтните стойности, потенциалният риск от продължаване на лечението с LIOPRES трябва да бъде оценен спрямо очакваната полза. При персистиране на високи нива на трансаминазите, приемането на лекарството трябва да се прекрати.

При лечение с LIOPRES може да се наблюдава миопатия. Развива се рядко и трябва да се има предвид при всички пациенти с дифузна мускулна болезненост или слабост и/или подчертано покачване на креатинфосфокиназата (10 пъти над горната граница на нормата). В тези случаи лечението с LIOPRES трябва да се преустанови. Възможна е появата на тежка рабдомиолиза, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност. Рискът от миопатия се повишава при едновременно приемане на следните лекарства: gemfibrozil и други фибрати, niacin (никотинова киселина), инхибитори на CYP 3A4 като cyclosporine, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin; HIV-протеазни инхибитори, антидепресанта nefazodone. Едновременното прилагане на lovastatin с тези лекарства не се препоръчва. В случаите, когато ползата от комбинирано лечение с lovastatin и фибрати или niacin надхвърля възможния риск, такава комбинация се допуска като дневната доза на lovastatin не трябва да надвишава 20 mg.

Терапията с LIOPRES трябва временно да бъде преустановена при всички пациенти, в тежко състояние, суспектни за миопатия или при наличие на рисков фактор, за бъбречна недостатъчност в резултат на рабдомиолиза, като: тежка остра инфекция, травма, понижено кръвно налягане, голяма хирургична интервенция, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни разстройства и неовладяващи се гърчове.



Продуктът има по-малка ефективност при пациенти с рядката хомозиготна форма на фамилна хиперхолестеролемия, като при тях рискът от повишаване на серумните трансаминази е по-висок.

LIOPRES умерено понижава триглицеридите и не е показан при заболявания, където хипертриглицеридемията е водещ симптом.

Лекарственият продукт съдържа лактоза, което го прави неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

Съдържащият се в продукта бутилхидроксианизол има дразнещ ефект върху очите, кожата и лигавиците.

Безопасността и ефективността на LIOPRES при деца не са установени.

#### **4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Едновременното приложение на lovastatin с лекарства, понижаващи липидите като фибрати, ниацин (никотинова киселина) повишава риска от миопатия. Lovastatin няма CYP 3A4 инхибираща активност и не се очаква да повлияе плазмените нива на лекарствата, които се метаболизират от CYP 3A4. Lovastatin обаче е субстрат на CYP 3A4, поради което мощните инхибитори на този изоензим като cyclosporine, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, HIV- протеазни инхибитори и nefazodone увеличават плазмените нива на lovastatin и риска от миопатия (виж т. 4.4.).

При едновременно лечение с кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време може да се удължи. При такива пациенти, този показател трябва да се определи преди започване на лечението с LIOPRES и след това редовно да се контролира. Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия на lovastatin с дигоксин, пропранолол, ACE-инхибитори, диуретици, НСПВС.

LIOPRES е ефективен самостоятелно или в комбинация с лекарствени продукти, разграждащи жлъчните киселини. За пациенти, подложени на имunosупресивна терапия и същевременно получаващи LIOPRES максималната препоръчвана доза е 20 mg дневно.

#### **4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

LIOPRES се назначава на жени в репродуктивна възраст само когато има малка вероятност тези пациентки да забременеят. При бременност, приемът на LIOPRES трябва да се прекрати.

Няма данни за екскреция на lovastatin в човешкото мляко, поради което по време на лечение с продукта кърменето следва да се преустанови.

#### **4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ**

LIOPRES не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

По-голяма част от нежеланите лекарствени реакции при лечение с LIOPRES са леки и преходни. При над 1% от пациентите се наблюдават образуване на газове, диария, запек, гадене, диспепсия, замаяност, замъглено зрение.



виждане, главоболие, мускулни крампи, миалгия, кожни обриви, коремни болки. При 0,5-1% от пациентите могат да се наблюдават умора, пруритус, съхнене на устата, безсъние, разстройство на съня, промяна във вкуса. Рядко се срещат миопатия и рабдомиолиза.

В отделни случаи е възможна поява на хепатит, холестатична жълтеница, повръщане, анорексия, парестезия и психични разстройства, безпокойство, erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, периферна невропатия и алопекция.

Може да се наблюдава синдром на свръхчувствителност, който е рядък и включва един или повече от следните симптоми: анафилаксия, ангиоедем, лупус-подобен синдром, polymyalgia rheumatica, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, положителен тест на ANA, ускорена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фотосензитивност, висока температура, зачервяване, втрисане, диспнея, физическо неразположение, дерматомиозит и васкулит.

Рядко се съобщава за значително и персистиращо покачване на серумните трансаминази. Възможно е повишаване на алкалната фосфатаза, билирубина и нивото на серумната креатинфосфокиназа за сметка на некардиалната й фракция, което обикновено е леко и преходно.

#### **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**

Описани са случаи на неволно предозирание при пациенти, но в нито един от тях не са наблюдавани специфични симптоми. Лечението се извършва по общоприетите правила. Ефекта на диализата при предозирание с ловастатин за сега е неясен. При предозирание с LIPOPRES трябва да се следят показателите на чернодробната функция.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА**

ATC code: C10AA02.

LIPOPRES е понижаващ холестерола лекарствен продукт. Ловастатин, действа чрез инхибиране на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) - редуктазата- ензим, който контролира началния стадий на биосинтеза на холестерол. Ловастатин е неактивен лактон, който се хидролизира след орално приложение до бета- хидрокси киселина. Това е главният активен метаболит, инхибиращ синтеза на HMG-CoA редуктазата, скоростоопределящият ензим при синтеза на холестерол. Ловастатин намалява общия плазмен холестерол, LDL-холестерола и плазмените триглицериди и умерено повишава HDL-холестерола. Ловастатин понижава преди всичко отношението на общия холестерол към HDL-холестерола и отношението на LDL-холестерола към HDL-холестерола.

Подчертано повлияване се получава две седмици след началото на приема на Ловастатин, а максимален терапевтичен отговор се постига за 4-6 седмици. Този ефект се запазва през цялото време на лечение. Когато терапията с



Ловастатин се прекрати, общия холестерол се връща към изходните си нива, установени преди началото на лечението. Превръщането на HMG-CoA до мевалонат е ранно стъпало в биосинтезата на холестерола, затова се предполага, че терапията с Ловастатин няма да доведе до натрупването на потенциално токсични стероли. Освен това HMG-CoA лесно се метаболизира обратно до ацетил CoA, който участва в много биосинтетични процеси в организма.

### **5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА**

След перорално приложение на белязан с радиоактивен въглерод ловастатин, максимални плазмени концентрации се достигат след 2-4 часа и намаляват бързо за следващите 24 часа до около 10 % от максималните стойности. Steady-state концентрации се достигат след 2-3 дневно приложение.

След перорално приемане, Ловастатин показва висока селективност към черния дроб, където достига по-високи концентрации в сравнение с останалите органи. Метаболизира се в голяма степен при първото си преминаване през черния дроб, където е първичното място на неговото действие, с последваща екскреция на продукта чрез жлъчката. Системната бионаличност на ловастатин е ниска (около 5 %) и показва висока вариабилност, поради изразения чернодробния метаболизъм.

LIPOPRES трябва да се приема едновременно с храната, тъй като се получават по-високи плазмени концентрации, отколкото при прием на гладно.

След орално приложение на ловастатин около 10% от дозата се екскретира с урината и около 83% с фекалиите.

Ловастатин и неговият главен метаболит -  $\beta$ -хидроксисиселина, се свързват в значителна степен с плазмените протеини (над 95%). Ловастатин преминава през кръвно-мозъчната и плацентарната бариери.

### **5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

**Острата токсичност на Lovastatin:**

LD<sub>50</sub>, мишки, p.o. >20 g/kg.t.

LD<sub>50</sub>, плъхове, p.o. >5 g/kg.t.

В хода на изследването не са установени смъртност или загуба на телесно тегло, не са констатирани промени в поведението и рефлексите на третираните животни.

Данните от проведените опити върху плъхове и мишки след еднократно перорално въвеждане на Lovastatin го определят като относително нетоксично лекарство.

Проведени са тестове с плъхове след **многократно перорално въвеждане** на Lovastatin в дози 20, 60 и 180 mg/kg.t. дневно за период на третиране 12 седмици и в дози 3, 10 и 30 mg/kg т. дневно за период на третиране 14 седмици.

Резултатите от изследванията показват, че Lovastatin след продължително перорално въвеждане, в дневни дози многократно по-високи от



препоръчаните в хуманната медицина, не предизвиква промени в общото състояние, поведението и рефлексите на третираните животни. Във високи дози (от 30 до 180 mg/kg. т. дневно) Lovastatin предизвиква хистоморфологични промени в черния дроб на плъхове, изразени в пролиферация на жлъчния канал, клетъчна хипертрофия и вакуолизация, хепатоклетъчна фокална алтерация (базофилна, еозинофилна или смесена форма). Клетъчната атипизъм, характеризираща се с цитоплазмен или нуклеарен полиморфизъм, увеличен брой мултинуклеарни хепатоцити е характерен отговор към инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Установена е повишена индуцирана синтеза на HMG-CoA редуктаза, преобладаващо в лобулите в перипорталната област.

В хода на хронични опити върху плъхове са установени лекарство-свързани повишени стойности на алкалната фосфатаза и на серумните трансаминази, аланин трансаминазата (ALAT) е засегната в по-висока степен.

Две годишно изследване върху кучета след перорално приложение на Lovastatin в дози до 180 mg/kg. т. дневно, показва липса на лекарство-свързани хистологични изменения в черния дроб, а биохимичните показатели на кръвта са засегнати в по-слаба степен, предимно от високите дози (180 mg/kg. т. дневно).

Установена е атрофия на тестисите, намалена сперматогенеза, дегенерация на сперматоцитите и формиране на гигантски клетки след перорално третиране на кучета в доза 20 mg/kg на ден. Подобни ефекти са наблюдавани и при третиране на експериментални животни с други липидопонижаващи продукти от същия клас. При плъхове не са установени подобни лекарство-свързани ефекти.

Ефектът на Lovastatin върху **репродуктивните способности** е проучен върху женски мишки след перорално приложение в дози 8, 80 и 800 mg/kg. т. дневно. Не са установени данни за смъртност, майчина токсичност и други странични ефекти, както и ефект на Lovastatin върху бременността-имплантация, резорбция и смъртност на фетусите.

Доза от 800 mg/kg т. дневно Lovastatin предизвиква скелетни малформации у фетусите на плъхове и мишки.

Не са установени данни за **ембриотоксичност** у зайци, третирани с Lovastatin в дози 1, 5 и 15 mg/kg. т. дневно от 6-ия до 18-ия ден на бременността.

Няма данни за външни, висцерални и скелетни малформации на фетусите.

Не са установени **тератогенни ефекти** в развитието на F<sub>1</sub> поколение на плъхове, третирани с Lovastatin в дози до 200 mg/kg. т. на ден.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Таблетки LIOPRES 20mg: Pregelatinised Starch, Microcrystalline Cellulose, Butylated Hydroxyanisole Indigotin&Aluminium Lake E 132, Magnesium Stearate, Lactose.

Таблетки LIOPRES 40mg: Pregelatinised Starch, Microcrystalline Cellulose, Butylated Hydroxyanisole Indigotin&Aluminium Lake E 132, Quinoline Yellow & Aluminium Lake E 104, Magnesium Stearate, Lactose.

### **6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са известни.

### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

2 (две) години от датата на производство.

### **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява при температура под 25<sup>0</sup>С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА**

LIOPRES 20 mg таблетки, по 10 броя в блистер, по три блистера в кутия.

LIOPRES 40 mg таблетки, по 10 броя в блистер, по три блистера в кутия.

### **6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Съгласно т. 4.2

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД

бул. "Княгиня Мария Луиза" 2

София, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

LIOPRES 20 mg tablets - Reg. No 20020362/13.05.2002.

LIOPRES 40 mg tablets - Reg. No 20020363/13.05.2002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

май 2005

