

**1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО**

HOLETAR® таблетки 20 mg
HOLETAR® таблетки 40 mg

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 20 mg или 40 mg lovastatin.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Хиперлипидемия: Понижава повишеното ниво на холестерола и триглицеридите при пациенти с първична хиперлипидемия (тип IIa и IIb) включително с полигенна и хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и със смесена хиперлипидемия.

Сърдечно-съдови заболявания: Lovastatin е показан за забавяне напредването на коронарната атеросклероза и се вписва в терапевтичната стратегия за намаляване на липидите при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

Лекарственото средство се използва в съчетание с подходяща диета и с други нефармакологични мерки, ако отговорът на тези терапевтични мерки не е бил адекватен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Holetar трябва да се съчетава с непрекъснат диетичен режим за намаляване на холестерола и наситените мазнини в храната.

Препоръчваните дози варират от 10 до 80 mg на ден. При пациенти с умерена хиперхолестеролемия се започва с доза от 20 mg дневно, приемани вечер с храна. При пациенти с тежка хиперхолестеролемия (холестерол в кръвната плазма над 7.8 mmol/l) може да се наложи първоначална доза от 40 mg дневно. Дневната дозировка може да се увеличава до 80 mg, приемани на един или на няколко пъти, до постигане на желаното ниво на холестерол в серума. Нивото на холестерола обикновено се връща до изходните стойности 4 до 6 седмици след прекъсване на лечението с lovastatin.

Пациенти, които приемат имunosупресивни лекарствени средства едновременно с Holetar, трябва да започнат лечението с доза от 10 mg lovastatin и да не увеличават дозата над 20 mg. Увеличаването на дозировката над 20 mg дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина под 30 ml/min) трябва да се извършва предпазливо.

4.3 Противопоказания

Holetar е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарственото средство, при бременни и кърмачки, както и при пациенти с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишено ниво на серумните трансминази.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Препоръчва се Holetar да се прилага с особено внимание при пациенти, които приемат прекомерни количества алкохол и такива с прекарано чернодробно заболяване. Лечението с Holetar може да доведе до увеличаване активността на чернодробните ензими, най-вече до повишаване на серумната трансминаза. Това повишаване

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-5716', 11-5717 разрешение за употреба № 25.02.025.	
622/11.06.2002	



обикновено е малко и клинично незначимо, но въпреки това се препоръчва серумните нива на чернодробните ензими да бъдат определени преди започване на лечението и да бъдат контролирани на редовни интервали по време на лечението. В случай на повишаване на AST и/или на ALT повече от три пъти над горната граница на нормалните стойности лечението с lovastatin трябва да се преустанови.

Лечението с Holetar може да предизвика миопатия, която да доведе до рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност. Рискът от тези усложнения се увеличава, ако пациентът се лекува едновременно с едно или няколко от следните лекарствени средства: фибрати (gemfibrozil, fenofibrate, etc), циклоспорини, макролиди (erythromycin, clarithromycin) и съдържащи коназол противогъбични средства (ketoconazole, itraconazole). Налице е повишен риск от миопатия при едновременното приемане на сок от грейпфрут и на lovastatin. Повишена опасност от миопатия съществува също и при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Лечението с Holetar може да предизвика повишаване на серумната креатин киназа (СК), което трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на ретростерналната болка.

При жени в детеродна възраст, които не са на надеждна контрацепция, не се препоръчва употребата на Holetar.

Клиничният опит с lovastatin при деца и юноши до 18-годишна възраст е недостатъчен. Тъй като очакваната полза от лечението не надвишава възможния риск, лечението на педиатрични пациенти с lovastatin засега не се препоръчва.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане на Holetar и ниацин, циклоспорин, макролидни антибиотици, противогъбични с коназол, инхибитори на HIV-протеазата и нефазодон може да доведе до повишаване на серумните концентрации на lovastatin, вследствие на което може да настъпят миопатия с рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност. Тези лекарства се метаболизират в черния дроб по един и същ начин.

Същият механизъм се задейства при едновременно приемане на сок от грейпфрут и lovastatin. Едновременното приемане на Holetar и производни на фибриновата киселина също може да доведе до миопатия с тежки последици, макар и механизмът да е неизвестен. Успоредното приемане на Holetar и warfarin може да увеличи ефекта на warfarin върху параметрите на коагулацията, поради което се увеличава рискът от хеморагия.

4.6 Бременност и кърмене

Що се отнася до лечението с Holetar по време на бременност, лекарството е в група X, съгласно класификацията на FDA. Употребата на медикамента от бременни жени е противопоказана, тъй като изследванията с животни и клиничните доклади са доказали риска за плода, който надвишава всякаква възможна полза от лечението.

Лекарството е противопоказано по време на кърмене.

4.7 Влияние върху психо-физичните способности

Не е известно Holetar да оказва някакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Lovastatin обикновено се понася добре както при краткосрочно, така и при продължително лечение. Повечето от страничните явления са леки и с преходен характер. Съгласно докладите от клиничните проучвания и от употребата по лекарско предписание възможните, вероятните или определено свързаните с лекарството



средство странични явления са най-често стомашно-чревни: констипация (2 – 3.5 % of patients), диария (2-3 %), флатуленция (3.7-5 %), гадене (1.9–2.5 %), коремни болки (2–2.5 %), диспепсия (1.3–2 %), киселини. Нежеланите лекарствени реакции от страна на централната нервна система включват: главоболие (2-3.2 %) и замаяност, която се наблюдава по-рядко. Кожен обрив получават 0.8 до 2 % от пациентите. Умерено повишени лабораторни стойности на трансaminaзите (ALT, AST) може да се появят при приблизително 6% от пациентите, докато до 1.5% може да получат тройно увеличаване на нормалните нива. Миалгията (1.8-3 %) и мускулните крампи (0.6-1 %) може да бъдат част от миопатията – важно, но много рядко странично явление, което се проявява с мускулни болки и втвърдяване, както и с повишени стойности на креатин киназата (СК – мускулна фракция). Изключително рядко може да се развие рабдомиолиза, която да доведе дори до бъбречна недостатъчност. Симптомите и признаците на миопатия (повишена СК повече от 10 пъти над горната граница на нормалното) се наблюдават при по-малко от 0.1 % от болните, докато умерено увеличение на СК може да се наблюдава малко по-често – при in 1-3.5 %. Рисъкът от развитие на тежка миопатия с рабдомиолиза е повишен при пациенти, които са лекувани едновременно с друго средство за понижаване на липидите или с циклоспорин или с друг медикамент, който повишава нивото на lovastatin в серума.

Други нежелани лекарствени реакции, които настъпват много рядко или чиято честота се свежда до отделни клинични случаи, са, както следва: периферна невропатия, дерматомиозит, дисгеузия, билиарна холестаза, клиничен хепатит, разстройство на съня и синдром на свръхчувствителност. Последният може да се манифестира като анафилаксия, артралгия, lupus-подобен синдром, ангиоедем, уртикария, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения и мултиформен еритем, вкл. и синдром на Stevens-Johnson. Всички пациенти са оздравели след прекратяване на лечението с lovastatin. Влошаване на зрението, вкл. и помътняване на лещата, е докладвано при 1.5 % от пациентите, макар че според някои клинични изследвания и опита от приема по предписание не може да се установи причинно-следствена връзка между помътняването на лещата и употребата на lovastatin.

Дългосрочни изследвания, обхващащи голям брой пациенти (над 6500) за период средно от 5.2 години, дават обнадеждаващи резултати относно продължителното лечение с lovastatin, честотата на заболяванията от рак и травматичните умирения. Не е имало случаи на миопатия. Честотата на страничните явления, налагащи прекратяване на лечението с lovastatin, е била еднаква и при лекуваната, и при плацебо групата.

4.9 Свръхдозиране

Докладвани са малък брой случаи на случайно свръхдозиране; нито един пациент не е имал специфични симптоми и всички пациенти са се възстановили без последствия. Максимално приетата доза е била 5-6 g.

До получаването на друга информация не може да се препоръча някакво специфично лечение при свръхдозиране.

Ако се развие миопатия и в резултат рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност, което се случва рядко, но представлява тежка лекарствена реакция, приемането на лекарственото средство трябва незабавно да се спре и пациентът да бъде лекуван с инфузия от диуретик и натриев бикарбонат; и, ако се налага – хемодиализа. Освен това рабдомиолизата може да предизвика хиперкалемия, която трябва да се лекува интравенозно с калциев хлорид или калциев глюконат, с инфузия от глюкоза и инсулин, калиеви обменни йони, или в тежки случаи с хемодиализа.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Според класификацията АТС Holetar спада към групата на инхибиторите на HMG CoA редуктазата, отбелязани с C10 AA02.

Активната съставка на лекарственото средство Holetar е lovastatin, който спада към групата на лекарствата с основно действие понижаване на общия холестерол в кръвта и на липопротеините с ниска плътност (LDL). Освен това lovastatin понижава нивото на аполипопротеин В, повишава липопротеините с висока плътност (HDL) и намалява холестерола VLDL и плазмените триглицериди. Lovastatin е доказано високоефективен за намаляване на общия холестерол и на LDL при хетерозиготна фамилна и нефамилна форма на първична хиперхолестеролемия и при смесена хиперлипидемия. При пациенти с атеросклеротични лезии на коронарните съдове lovastatin забавя напредването на атеросклерозата. Lovastatin е ефикасен също за лечение на вторична хиперлипидемия вкл. и при пациенти с не-инсулин-зависим диабет, с посттрансплантационна дислипидемия и при такива с нефротичен синдром. Максимален отговор на лечението с lovastatin се постига след 4-6 седмици. Лечение с lovastatin, продължаващо до 5 години, не губи нищо от ефекта си.

Основният механизъм на действие на lovastatin е потискането на действието на 3-хидрокси-3-метил глутарил коензим А (HMG CoA) редуктазата, ензим, който ускорява преобразуването на HMG CoA в мевалонова киселина. Това преобразуване е един от ранните стадий в синтеза на веригата на холестерола в тялото. Поради блокирането на този синтез от lovastatin се увеличава отговорът на рецепторите на LDL в черния дроб и в извънчернодробните тъкани. Тези рецептори се свързват с частиците нископлътностни липопротеини (LDL) и ги отстраняват от плазмата, в резултат на което се понижава концентрацията на холестерола. Тъй като lovastatin намалява също и образуването на VLDL холестерола в черния дроб, най-вероятно точно такъв е механизъмът на намаляване на триглицеридите в кръвта. Не е ясен ефектът на lovastatin за увеличаване на високоплътностните липопротеини (HDL).

Освен намаляване на плазмените липиди lovastatin има и някои други действия, които допринасят за неговия антиатеросклеротичен ефект. Сред тях е действието му върху метаболизма на макрофагите, в резултат на което се потиска активирането на макрофагите и се разкъсват атеросклеротичните плаки. Освен това lovastatin инхибира синтеза на изопреноидите, субстанции, които играят ролята на растежен фактор при пролиферацията на гладките мускулни влакна на съдовата интима. Ендотелно-зависимата вазодилатация се подобрява след лечение с lovastatin. Инхибиторите на HMG CoA редуктазата оказват въздействие също на коагулацията и тромбозата. Те понижават PAI-1, фибриногена и някои други фактори, които влияят на коагулацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Във фармацевтичните препарати lovastatin се явява като неактивна форма на лактона. След перорално приложение се абсорбира тридесет процента от приетата доза lovastatin. Бионаличността на абсорбираното лекарство се намалява след първото му преминаване през черния дроб, последвано от екскретирането му през жлъчката. Системната бионаличност на медикамента е ниска и променлива. Lovastatin трябва да се приема с храна, тъй като плазмените концентрации на активната съставка на гладно са близо с две трети по-ниски, отколкото след тестване със стандартно количество храна. Върхови плазмени нива на активните метаболити се достигат за 2 до 2,5 часа след приемането на медикамента. След приемане през устата и абсорбиране lovastatin се хидролизира в активна форма на бета-хидроксикиселина. Хидроксикиселина и лактонът се свързват с протеините съответно



Първичните метаболити се образуват от окислението на лактона, което се опосредства от цитохром P540 (CYP) 3A4. Това преобразуване се извършва главно в черния дроб. Около 83 % от lovastatin се екскретира като неактивни метаболити във фекалиите с жлъчните секрети и близо 10 % се откриват в урината. Плазменият му полуживот ($t_{1/2}$) е от 3 до 4 часа, като фармакокинетичният полуживот е далече под фармакодинамичните стойности, които се движат около 20 часа.

Първоначалният отговор настъпва след 3-дневно лечение с lovastatin; върхов отговор на приеманата доза се постига след 4 до 6 седмици. След прекратяване на терапията с lovastatin нивото на холестерола обикновено се връща до първоначалните стойности за 4 до 6 седмици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания показват ниска токсичност на lovastatin при мишки ($LD_{50} > 5 \text{ g/kg}$) и при плъхове ($LD_{50} > 2.9 \text{ g/kg}$). Продължителното прилагане на високи дози lovastatin води до хепатотоксичност, хиперпластични изменения в стомаха (acanthosis), катаракта, увреди на бъбреците и мускулите и невротоксичност. Репродукционните изследвания показват малформация на скелета след прилагане на lovastatin, дължаща се на дефицита на мевалонат, което сочи, че лекарството е противопоказано при бременност. Няма доказателства за мутагенност при екстензивни тестове *in vitro* и *in vivo* с lovastatin. Не е доказан индуциран от lovastatin туморогенен ефект при плъхове, кучета и маймуни, но при мишки са намерени специфични тумори. От друга страна, някои изследвания доказват, че lovastatin намалява злокачествените клетки и забавя растежа им.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки от 20 mg: лактоза, бутилхидроксианизол, трифенил-метан оцветител E 131, прежелатинизирано нишесте, царевично нишесте, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

Таблетки от 40 mg: лактоза, бутилхидроксианизол, хинолинов оцветител E 104, трифенил-метан оцветител E 131, прежелатинизирано нишесте, царевично нишесте, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC /PVDC фолио): 20 таблетки по 20 mg

30 таблетки по 20 mg

20 таблетки по 40 mg

30 таблетки по 40 mg

6.6 Инструкции за употреба и разпространение

Не са необходими.





- 7 **ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ**
KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia
- 8 **РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**
- 9 **ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ**
- 10 **ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕГИСТРАЦИЯ НА КХП/ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ**
април 2000

