

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:
LovaHEXAL®
/ЛоваХЕКСАЛ®/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАСВАНЕТО

ИМА ЗАКОННО СЪД
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА № 11-1444/13.06.24

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ:
1 таблетка съдържа 10 mg, 20 mg или 40 mg lovastatin.

704/03.10.04

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА:
Таблетки

10 mg: светло оранжеви, октагонални таблетки с делителна черта от двете страни
20 mg: светло сини, октагонални таблетки с делителна черта от двете страни
40 mg: светло зелени, октагонални таблетки с делителна черта от двете страни

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Редукция на повишените концентрации на общия и LDL холестерол в плазмата в комбинация с диета при първична хиперхолестеролемия, при която диета или други нефармакологични мерки самостоятелно не са довели до задоволителен резултат.

Понижаване на повишените плазмени нива на холестерол при смесена хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, когато нивото на плазмения холестерол е основния обект на лечение.

Предпазване от напредване на коронарна атеросклероза при пациенти с повишено ниво на плазмения холестерол заедно с диета.

Няма достатъчно данни за приложението при тип I, III, IV и V хиперлипидемия, дефинирана от Fredrickson.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Трябва да бъде изключена всякаква причина за вторична хиперхолестеролемия преди започване на лечението.

Преди приложение на lovastatin се препоръчва да се започне нормална диета за понижаване на плазмения холестерол и тя може да бъде продължена по време на приложение на продукта.

Хиперхолестеролемия:

Началната доза е 20 mg/ден като еднократен прием заедно с вечерята. При пациенти с лека до умерена хиперхолестеролемия лечението може да бъде започнато с lovastatin 10 mg/ден.

Установено е, че еднократната доза с вечерното хранене е била по-ефикасна от същата доза, приета на закуска, вероятно тъй като холестерол се синтезира първично през нощта. Ако е необходимо коригиране на дозата, това не трябва да става по-често от 4 седмици. Максималната дневна доза е 80 mg като еднократна доза или в отделни дози по време на закуска и вечеря. Приложението два пъти дневно се оказва по-ефективно, отколкото приложението веднъж дневно.

Дозировката на lovastatin трябва да бъде редуцирана, ако концентрациите на плазмения LDL холестерол паднат под 1,9 mmol/l (75 mg/dl) или ако концентрацията на общия холестерол в плазмата падне под 3,6 mmol/l (140 mg/dl).

Коронарна атеросклероза:

При клинични проучвания lovastatin е бил прилаган самостоятелно или заедно с други лекарствени продукти на пациенти с коронарна атеросклероза при дози от 20-80 mg/ден като еднократна доза или в два или повече отделни приема.

Препоръчителната таргетна концентрация на LDL холестерол при пациенти с коронарно сърдечно заболяване е ≤ 100 mg/dl. Дозировката трябва да бъде адаптирана в зависимост от тази стойност.

Друго едновременно лечение:

За пациенти на имunosупресивна терапия, които приемат едновременно и продукта lovastatin, препоръчителната максимална доза е 20 mg/ден. Едновременното приложение на фибрати и ниацин с lovastatin трябва да се избягва (виж 4.4. „Ефекти върху мускулите“).

Дозировка при бъбречна недостатъчност:

Тъй като lovastatin не се екскретира в значителна степен през бъбреците, не е необходимо понижаване на дозата при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) дози над 20 mg/ден трябва да бъдат прилагани много внимателно. Ако такава доза е наложителна, е необходимо особено внимание при приложението на продукта (виж 4.4. „Ефекти върху мускулите“).

Приложение при деца:

Безопасността и ефикасността при приложение на lovastatin при деца под 12 години не е била проучена. Поради това приложението на lovastatin при деца под 12 години не се препоръчва.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

При контролирани проучвания, проведени при пациенти над 60 години, ефикасността на лекарствения продукт е била от същия порядък, както при средната популация и не е наблюдавано повишаване на нежеланите лекарствени реакции при пациенти при клинични прегледи и лабораторни тестове.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Продуктът не трябва да се прилага при следните случаи:

- свръхчувствителност към lovastatine или към някоя от другите съставки
- остро чернодробно заболяване или персистиращи повишени нива на серумните трансаминази, които не могат да бъдат обяснени
- холестаза
- миопатия
- едновременно лечение с mibefradil
- бременност и кърмене (виж 4.6)
- алкохолизъм

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

Ефекти върху черния дроб:

След започване на лечение с lovastatin е било установено повишение на нивата на серумните трансминази (> 3 пъти над горната граница на нормалните стойности), общо в рамките на 3-12 месеца от началото на терапията.

При екстензивно клинично проучване на lovastatin повишаването на серумните трансминази е било в същата степен при пациенти, които са приемали плацебо и при пациенти, които са приели доза от 20 mg lovastatin. При пациенти, които са получили по-големи дози lovastatin е наблюдавано по-често повишаване на трансминазите.

Препоръчва се да се провеждат тестове за трансминази преди започване на терапия и след това периодично (напр. през половин година), особено при пациенти, чиито резултати са аномални и/или които консумират големи количества алкохол и/или приемат дози ≥ 40 mg lovastatin/ден. Ако нивото на серумните трансминази се повиши трикратно над горния лимит на нормалните стойности, се препоръчва да се прецени потенциалния риск/полза от продължаването на лечението с lovastatin. Скоро след това трябва да бъдат измерени отново нивата на трансминазите. Ако те останат високи или продължат да се повишават, приложението на лекарствения продукт трябва да бъде прекъснато.

Lovastatin трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти, които имат анамнеза за чернодробно заболяване. Остро чернодробно заболяване е противопоказание за приложението на lovastatin (виж 4.3).

Ефекти върху мускулите:

Често се наблюдава слабо, преходно повишаване нивото на креатин киназата (СК нивото) при пациенти, приемачи lovastatin, но това най-общо не е имало клинично значение. Възможно е също да възникне миалгия при терапия с lovastatin. Рядко наблюдаван ефект е миопатия, която трябва да се има предвид при преглед на пациенти, при които са се появили дифузна миалгия, мускулна чувствителност, слабост и/или значително повишаване нивото на СК (стойности, десет пъти над горната граница на нормалните стойности). В някои случаи се е развила тежка рабдомиолиза, която е довела до остра бъбречна недостатъчност поради миоглобинемия. При повечето пациенти, при които се е появила миопатия, включително рабдомиолиза, заедно с lovastatin са били на имunosупресивно лечение, gemfibrozil или никотинова киселина в липидо-понижаващи дози. Някои от тези пациенти са имали преди това бъбречна недостатъчност като резултат от продължителното лечение. Разпространението и тежестта на миопатията ще се повишат при приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с лекарствени продукти, предизвикващи миопатия като фибрати и ниацин. Едновременното приложение на lovastatin и gemfibrozil трябва да се избягва поради фармакокинетични взаимодействия (виж 4.5). Комбинацията lovastatin с други фибрати или ниацин трябва да бъде ограничавана до пациенти с тежка комбинирана хиперлипидемия и висок сърдечно-съдов риск.

Рискът от поява на миопатия се повишава при висока плазмена HMG-CoA редуктазна инхибиторна активност.

Заедно с много други HMG-CoA редуктазни инхибитори lovastatin се метаболизира от цитохром P450 изоензим 3A4 (CYP3A4). Някои субстанции със значителен инхибиторен ефект върху този метаболитен път при терапевтични дози могат да предизвикат значително повишаване на плазмените нива на lovastatin и така да повишат риска от миопатия. Такива субстанции са имunosупресори (включително ciclosporin), mibefradil (калциев антагонист от тетралолов тип), азолните antimикотици itraconazole и ketoconazole, макролидните антибиотици erythromycin и clarithromycin, HIV протеазни инхибитори и антидепресанта nefazodone.

Тъй като съществува ясна връзка между повишената плазмена концентрация на активните метаболити на lovastatin и миопатията, пациентите, които приемат имunosупресори, не трябва да получават повече от 20 mg/ден (виж т. 4.2). Ако се установи значително повишаване нивата на СК или ако се диагностицира или подозира миопатия, терапията с lovastatin трябва да се прекъсне.

HMG-CoA инхибитори и антимиотици, които са азолни производни, инхибират холестероловата синтеза на различни етапи. Пациенти, които се лекуват с циклоспорин, трябва да прекъснат терапията с ловастатин, ако е необходимо системно фунгицидно лечение с азолни деривати. Пациенти, които не се лекуват с циклоспорин, трябва да бъдат внимателно мониторирани, ако е необходимо системно фунгицидно лечение с азолни деривати.

Лечението с ловастатин трябва временно да бъде прекъснато или спряно при пациенти, при които са налице състояния, предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност като сериозна остра инфекция, хипотония, голяма хирургична интервенция, травма, тежко метаболитно, ендокринно нарушение, нарушение на електролитния баланс или неконтролирана епилепсия. Пациентът трябва да бъде посъветван да съобщи незабавно, ако има необясними мускулни болки или слабост, особено ако това е свързано с общо неразположение или повишена температура.

Офталмологични прегледи:

Помътняването на лещите поради напредване на възрастта може да се увеличи без да е налице лечение с лекарствени продукти. Резултатите от продължителни клинични проучвания не са показали, че ловастатин има вреден ефект върху лещите при хора.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Lovastatin не е така ефективен за пациенти, които страдат от рядка хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Това може да се дължи на факта, че тези пациенти нямат функционални LDL-рецептори. При тези хомозиготни пациенти lovastatin изглежда, че повишава повече от обикновено нивата на серумните трансминази (виж т.4.8).

Хипертриглицеридемия:

Lovastatin понижава само умерено концентрацията на триглицеридите, така че неговото приложение не е показано в случаи, при които хипертриглицеридемията е основното терапевтично показание (при хиперлипидемия тип I, IV и V).

Други

Пациенти с редките наследствени галактозна непоносимост, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

Gemfibrozil и други фибрати, niacin (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (1 g/ден).

Тези лекарствени продукти повишават риска от миопатия, когато се прилагат в комбинация с lovastatin (виж 4.4 Ефекти върху мускулите). Едновременното приложение на lovastatin и gemfibrozil е довело до значително повишаване концентрацията на активния метаболит в плазмата при здрави доброволци, сравнено с едновременното приложение на lovastatin и плацебо.

Лекарствени взаимодействия, свързани с цитохром P450 3A4

Lovastatin няма инхибиторен ефект върху цитохром P450 3A4. Поради това не се очаква lovastatin да повлиява плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизирани чрез цитохром P450 3A4. Lovastatin е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощни инхибитори на цитохром P450 3A4 могат да повишат риска от миопатия чрез повишаване инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на терапия с lovastatin. Такива инхибитори са напр. ciclosporin, mibefradil, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, HIV протеазни инхибитори и nefazodone (виж т. 4.4 Ефекти върху мускулите).

Сокът от грейпфрут съдържа една или няколко съставки, които инхибират цитохром P450 3A4 и по този начин могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизирани от цитохром P450 3A4. Много големи количества сок от грейпфрут (повече от 1 л/ден) повишават значително инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата по време на терапия с lovastatin и поради това такива количества трябва да се избягват.

Кумаринови производни

При едновременно приложение на lovastatin и кумаринови деривати може да бъде удължено протромбиновото време при някои пациенти. При пациенти на терапия с антикоагуланти протромбиновото време трябва да бъде определяно преди започване на терапия с lovastatin и достатъчно често в началото на терапията, за да могат да се установят значителни промени в протромбиновото време. След документиране на стабилно протромбиново време, то може да се определя през интервали от време, които обикновено са препоръчвани за пациенти на кумаринова терапия. Ако дозата на lovastatin е променена, трябва да се повторят същите процедури. Терапията с lovastatin не е била свързана с кръвоизливи или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не са на терапия с антикоагуланти.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ:

Приложението на lovastatin по време на бременност е противопоказано, тъй като холестерол и другите междинни продукти на холестероловата биосинтеза са важни съставни части на ембрионалното и фетално развитие, включително синтезата на стероиди и клетъчни мембрани.

До сега са налични данни за около 100 жени, които непреднамерено са приели lovastatin или структурно подобни HMG-CoA редуктазни инхибитори по време на бременността. Броят на тези случаи е много малък, за да може да се оцени риска. При плъхове и мишки lovastatin във високи дози е индуцирал скелетни малформации (виж т.5.3 Репродуктивна токсичност).

Lovastatin може да се прилага на жени в детеродна възраст, само ако се прилагат ефективни контрацептивни средства. Ако независимо от това се установи бременност по време на приложение на лекарствения продукт, lovastatin трябва да бъде спряно. Пациентът трябва да бъде информиран за възможните вредни ефекти за ембриона.

Не е известно дали lovastatin или неговите метаболити преминават в майчиното мляко. Lovastatin не трябва да се прилага по време на кърмене поради риск от сериозни нежелани лекарствени реакции при децата. Кърменето трябва да бъде спряно, ако лечението е наложително.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ:

Не е известно lovastatin да повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ:

Нежеланите лекарствени реакции на lovastatin са били в повечето случаи леки и преходни. При контролирани клинични проучвания следните нежелани лекарствени реакции (възможни, вероятни или определено дължащи се на лекарствения продукт) са били чести (> 1%): метеоризъм, диария, запек, гадене, нарушено храносмилане, вертиго, замъглено виждане, цефалгия, мускулни крампи и миалгия, обрив и коремни болки.

Нечести (0,1-1,0 %) нежелани лекарствени реакции са били умора, пруритус, ксеростомия, безсъние, нарушения в съня и дисгезия.

Редки (0,01-0,1 %) нежелани лекарствени реакции са били миопатия и рабдомиолиза. В редки случаи е наблюдавана еректилна дисфункция при приложение на HMG-CoA-редуктазни инхибитори.

В редки случаи е бил съобщен манифестиран синдром на свръхчувствителност. Той е бил свързан с един или повече от следните симптоми: анафилаксия, ангионевротичен едем, синдром, подобен на лупус, ревматична полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, положителни антинуклеарни антитела, ускорена утайка, артрит и артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, повишена температура, зачервяване на лицето, треперене, затруднено дишане и неразположение.

Съобщени са били следните други нежелани лекарствени реакции след клинично приложение на продукта: хепатит, холестатична жълтеница, повръщане, анорексия, парестезия, периферна невропатия и психологични нарушения като нервност, алоpecia, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе, също и синдром на Stevens-Johnson.

Лабораторни находки:

Рядко (0,01-0,1%) е било съобщено видимо и продължително покачване нивото на серумните трансаминази (виж т.4.4). Други докладвани аномалии на тестовете за чернодробна функция са били повишена алкална фосфатаза и билирубин. Наблюдавано е повишаване нивото на креатин киназата, дължащо се на СК фракция от несърдечен произход. При повечето случаи повишаването е било леко и преходно, значително покачване е било съобщено само в редки случаи (виж т.4.4 Ефекти върху мускулите).

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ:

Не могат да бъдат дадени специални препоръки за лечение на предозирание с lovastatin, докато не се събере допълнителен опит. В случаи на предозирание трябва да се процедира според общите терапевтични принципи и да се проследява чернодробната функция. До днес няма данни за отделянето на lovastatin и неговите метаболити от човешката кръв чрез диализа. Петима здрави доброволци са получили до 200 mg lovastatin като еднократна доза без клинично значими нежелани лекарствени реакции. Известни са някои случаи на случайно предозирание. Не са били наблюдавани други симптоми при отделни пациенти и всички те са се възстановили без последващи ефекти. Максималната доза, приета перорално е била 5-6 g.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ:**5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА:**

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори

АТС-Код: C10AA 02

Lovastatin е под формата на неактивен лактон на съответната отворена хидроксидна киселина, която инхибира ефективно синтеза на ендогенния холестерол, като по този начин понижава нивото на плазмения холестерол.

След абсорбция от гастроинтестиналния тракт lovastatin бързо се хидролизира до отворена хидроксидна киселина, която инхибира конкурентно 3-хидроксид-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата, ензим, който действа като катализатор за превръщането на HMG-CoA в мевалонат. В резултат на това lovastatin понижава плазмената концентрация на общия, LDL и VLDL холестерол. Допълнително lovastatin повишава умерено концентрацията на HDL холестерол и понижава нивото на плазмените триглицериди.

Тъй като превръщането на HMG-CoA в mevalonate се осъществява в началото на биосинтезата на холестерол, лечението с lovastatin не трябва да доведе до кумулиране на потенциално токсични стероиди. HMG-CoA бързо се метаболизира обратно до ацетил-CoA, който участва в много от биосинтетичните процеси в организма.

При лечение на първична хиперхолестеролемия при случаите, където диета самостоятелно не е била достатъчна, lovastatin ефективно понижава количеството на общия и LDL холестерол в плазмата при пациенти с хетерозиготна фамилна и нефамилна хиперхолестеролемия и при тези със смесена хиперлипидемия, причинена от високото ниво на холестерол. Видим отговор е наблюдаван в рамките на две седмици и максимален отговор в рамките на 4-6 седмици. Отговорът е бил поддържан при продължаване на терапията. При прекъсване на лечението с lovastatin е установено, че нивото на общия плазмен холестерол се е върнало до нивото преди терапията.

Lovastatin е ефикасен самостоятелно или приложен заедно със субстанции, които свързват жлъчните киселини. Lovastatin е бил прилаган за лечение на първична хиперхолестеролемия при пациенти с неусложнен диабет в ранна възраст (тип 1) или диабет при възрастни (тип 2) при добро терапевтично балансиране. Понижаването на нивата на серумните липиди е било от същата степен, както при пациенти без диабет. Не са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции при глюкозен баланс.

Ефектът от лечението с lovastatin при коронарна атеросклероза е бил проучен при три рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания с продължителност 2-2,5 години с пациенти, при които е била диагностицирана коронарна атеросклероза.

При едно проучване, в което са участвали 331 пациента (ниво на тоталния серумен холестерол 5,70-5,77 mmol/l), lovastatin, приложен при дневна доза от 20-80 mg, значително е забавил развитието на лезии и е намалил броя на пациентите, при които са били открити нови лезии.

При проучване, при което са участвали 270 пациента (концентрация на тоталния серумен холестерол 4,92-7,64 mmol/l), lovastatin, приложен при дози от 40 mg два пъти дневно, значително е забавил развитието на заболяването. В групата на lovastatin броят на пациентите, при които е била установена регресия на лезиите, е бил два пъти по-голям, отколкото при плацебо-групата. При проучване, което е включвало 98 пациента (средна концентрация на тоталния серумен холестерол 6,99 mmol/l), lovastatin заедно с colestipol значително е редуцирал развитието на коронарни лезии и е повишил регресията на лезиите.

Ефектът на lovastatin при атеросклероза на каротидната артерия е бил проучен при 919 пациенти, които са имали начални, безсимптомни лезии на каротидната артерия (ACAPS-проучване). Нивото на тоталния холестерол в серума на пациента е било средно 6,1 mmol/l и няма установено коронарно заболяване. Lovastatin, приложен в дози от 10-40 mg дневно, е довел до значителна регресия на каротидните лезии в сравнение с плацебо. В групата на lovastatin броят на пациентите, при които е било установено тежко сърдечно-съдово нарушение, е спаднал с 64% в сравнение с плацебо. В групата на lovastatin смъртността поради всички причини е била 88% в сравнение с плацебо. Независимо че холестерол е прекурсор на всички стероидни хормони, lovastatin не е показал влияние върху образуването на стероиди. Lovastatin не е повишил образуването на камъни в жлъчката и поради това се счита, че не повишава появата на холелитиаза.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА:

Lovastatin е лактонов дериват, който се хидролизира бързо в организма до съответната β -хидрокси киселина и който е ефективен инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Абсорбция

Проучвания при животни са показали, че перорално приложеният lovastatin се транспортира предимно до черния дроб, където неговата концентрация е значително по-висока, отколкото в други тъкани. Според проучвания, проведени при кучета, навлизането на абсорбирания лекарствен продукт в системната циркулация е затруднено от екстензивния метаболизъм на първо преминаване (first-pass), който се осъществява в черния дроб, първичния таргет на действието на лекарствения продукт, от който метаболитите се екскретират в жлъчката. При проучване с еднократна доза, проведено при 4 пациента с хиперхолестеролемия, по-малко от 5% от перорално приложената доза lovastatin е била открита в активна форма в системното кръвообръщение.

При проучвания концентрацията на активните HMG-CoA редуктазни инхибитори и тоталната концентрация на инхибиторите в плазмата е достигнала пик в рамките на 2-4 часа след приложението на лекарствения продукт. Концентрациите на инхибиторите в плазмата са се повишили линейно до доза от 120 mg lovastatin. При приложение на лекарствения продукт веднъж дневно, тоталната концентрация на инхибиторите в плазмата достига равновесно състояние в края на втория и в началото на третия ден от лечението, тази тотална концентрация е била средно около 1,5 пъти тоталната концентрация, установена след еднократна доза. При приложение на lovastatin на тестови субекти, които са били на диета, концентрацията на активните инхибитори и тоталната концентрация на инхибиторите в плазмата е била средно 2/3 от нивото, измерено когато lovastatin е бил приложен непосредствено след стандартно хранене.

Разпределение

В човешката кръв lovastatin и неговият метаболит β -хидрокси киселина са свързани в над 95% с плазмените протеини. При проучвания с животни е било установено, че lovastatin преминава през кръвно-мозъчната бариера и плацентата.

Биотрансформация

Основните активни метаболити на lovastatin в човешката плазма са β -хидрокси киселинната форма на lovastatin и 6'-hydroxymethyl- и 6'-oxomethylene деривати.

Елиминиране

При проучвания при хора 10% от пероралната доза е била екскретирана в урината и 83% във фекалиите. Екскретираното във фекалиите количество включва лекарствения продукт, екскретиран в жлъчката и първоначално абсорбирания от червата, и неабсорбирания лекарствен продукт.

При проучване при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 10-30 ml/min) тоталната концентрация на инхибиторите в плазмата след еднократна доза от lovastatin е била около 2/3 пъти по-висока, отколкото съответната концентрация при здрави тестови индивиди.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Многократно приложение на високи дози lovastatin е довело до токсични ефекти при различни животински видове, които се дължат на ексцесивното фармакологично действие. Основният таргетен орган е бил черния дроб и ЦНС. При проучвания при кучета в отделни случаи е била наблюдавана катаракта след приложението на lovastatin във високи дози. Въз основа на серумното ниво се предполага, че съществува достатъчно висок интервал на сигурност за терапевтичната доза при хора.

Няма данни за генотоксичен потенциал при in-vitro и in-vivo проучвания за генетична токсичност.

Наблюдавани са увеличена поява на тумори след приложение на lovastatin при продължителни проучвания при мишки и плъхове, проведени за установяване на туморогенен потенциал.

Вид	Експониране (в сравнение с човешки терапевтичен курс) въз основа на AUC нива	Наблюдавани тумори
Плъх	2-7	Хепатоцелуларни карциноми
Мишка	1-2	Папиломи в сквамозния (не-жлезист) епител на стомашната лигавица*
Мишка	3-4	Хепатоцелуларни карциноми и аденоми
Мишка	4	Белодробни аденоми

*При хора стомашната лигавица се състои предимно от жлезист епител.

Все още не е изяснена значимостта на тези находки за продължителна терапия при хора.

При проучвания за репродуктивна токсичност са били наблюдавани скелетни малформации във фетусите след приложение на високи дози (800 mg/kg/ден) при плъхове и мишки. При зайци не са били наблюдавани малформации в поколението при дози до 15 mg/kg/ден (максимална поносима доза). Фертилността е била нарушена при кучета с дози от 20 mg/kg/ден, но проучванията за фертилност при плъхове са били отрицателни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ:

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

butylhydroxyanisol (E 320), cellulose microcrystalline, lactose monohydrate, magnesium stearate, pregelatinised maize starch

Допълнително за LovaHEXAL 10 mg
ferric oxide hydrate (E 172), ferric (III) oxide (E 172)

Допълнително за LovaHEXAL 20 mg
indogocarmine (E 132)

Допълнително за LovaHEXAL 40 mg
quinoline yellow (E 104), indogocarmine (E 132)

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ:

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ:

Срокът на годност на продукта е 4 години от датата на производство.
Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ:

Няма специални условия за съхранение.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА:

Оригинална опаковка, съдържаща 30, 50 и 100 таблетки в блистери от PVC/алуминий.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ЗА УПОТРЕБА:

Няма специални препоръки за употреба.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Germany
Tel.: +49-08024-908-0
Fax: +49-08024-908-1290

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА:

Април 2003

11. РЕЖИМ НА ПРЕДПИСВАНЕ:

По лекарско предписание

