

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
LIOPRES
ЛИПОПРЕС

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIOPRES 20 mg tablets

ЛИПОПРЕС 20mg таблетки

LIOPRES 40 mg tablets

ЛИПОПРЕС 40mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН И СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка Липопрес: Ловастатин /Lovastatin / 20 mg и Ловастатин /Lovastatin/ 40 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

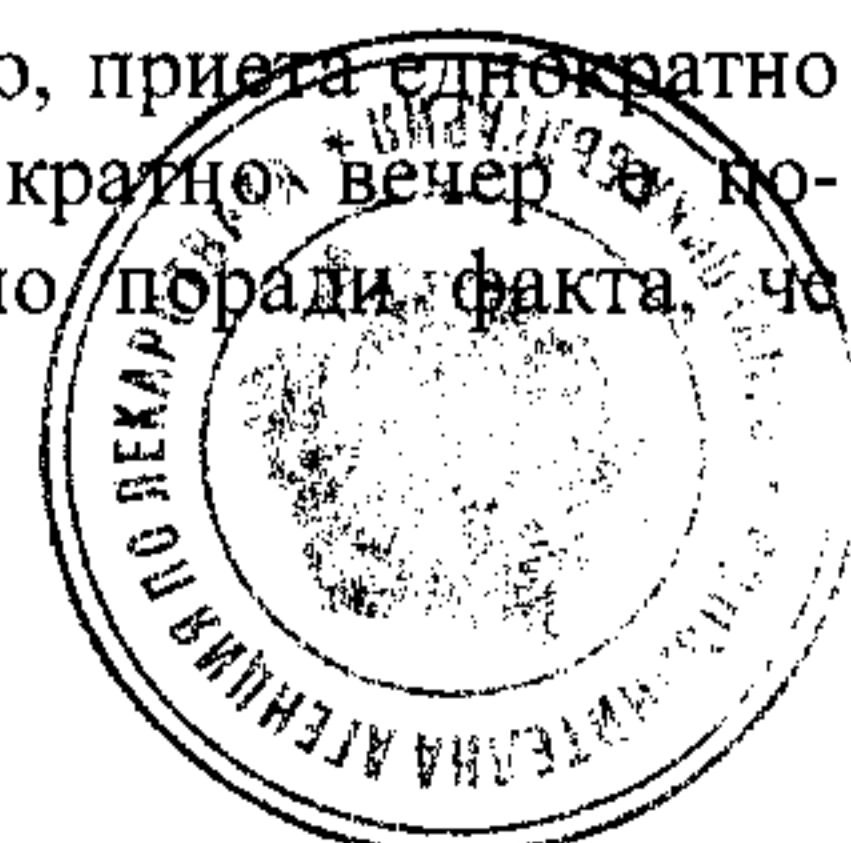
- Понижаване на повишените серумни нива на общия холестерол или на LDL-холестерола при пациенти с първична хиперхолестеролемия, когато лечението с диета или други нефармакологични мерки е недостатъчно; продуктът намалява тоталния холестерол и LDL-холестерола и покачва HDL-холестерола; продуктът понижава преди всичко съотношението на общия към HDL-холестерола и на LDL-холестерола към HDL-холестерола;
- Понижаване на повишените холестеролови нива при пациенти с комбинирана хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, когато хиперхолестеролемията е основен повод за тревога;
- Лечение с цел забавяне прогресията на коронарната атеросклероза при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Преди началото на лечението трябва да бъде изключена всякаква причина за вторична хиперхолестеролемия.

Пациентите трябва да бъдат поставени на стандартна холестеролопонижаваща диета преди лечението с Lipopres, която трябва да продължи и по време на лечението.

Хиперхолестеролемия – началната доза е 20 mg дневно, приета еднократно при вечерното хранене. Приемането на дозата еднократно вечер е по-ефективна от приемането еднократно сутрин вероятно поради факта, че



холестероловата синтеза се осъществява главно през нощта. Пациенти с лека до умерена хиперхолестеролемия могат да се лекуват и с начална доза 10 mg Lipores. Ако се налага повишаване на дозата, това трябва да става през интервал, не по-малък от 4 седмици. Максималната доза е 80 mg дневно, назначени еднократно или в отделни дози със сутрешното и вечерното хранене. Разделените дози показват малко по-висока ефективност от еднократния прием.

Дозата на Lipores трябва да се намали ако нивото на LDL-холестерола падне под 75 mg/dl (1,94 mmol/l) или ако тоталният плазмен холестерол падне под 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Коронарна атеросклероза - 20 - 80 mg дневно, приети еднократно или разпределени в два приема;

Придружаваща терапия – Lipores е ефективен самостоятелно или в комбинация с продукти, разграждащи жлъчните киселини.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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 да става внимателно.

Приложение при деца

Безопасността и ефикасността на продукта под 12 години не е била проучвана и поради това продуктът не се прилага в тази възрастова група.

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

При хомозиготна хиперхолестеролемия Lipores не е толкова ефективен, което може би се дължи на факта, че тези пациенти нямат функциониращи LDL-рецептори.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Свръхчувствителност към някои от компонентите на лекарството;
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази;
- Холестаза;
- Миопатия;
- Едновременно лечение с mibefradil, ketoconazole, itraconazole, HIV-протеазни инхибитори, delaviridine и amiodarone;



- Бременност и кърмене;
- Алкохолизъм.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Мускулни ефекти

При лечение с Lipores може да се наблюдава миопатия поради инхибиране на 3 хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HGM-CoA). 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 Lipores трябва да се преустанови. Възможна е появата на тежка рабдомиолиза, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност.

Измерването на креатин-киназата не трябва да става след интензивно физическо натоварване или при наличие на някаква възможна друга причина за увеличена СК, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако нивата на ензима са значително повишени в началото ($>5 \times \text{ULN}$), трябва да се изследват повторно след 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

Клиницистите трябва да изписват статини предпазливо при пациенти с предразположение към рабдомиолиза. Нивото на СК трябва да се измери преди началото на лечение със статин при следните случаи: бъбречно увреждане, хипотиреоидизъм, лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно нарушение, анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин и фибрат, злоупотреба с алкохол.

Миопатия от лекарствени взаимодействия

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, verapamil и антидепресанта nefazodone. Честотата на рабдомиолиза се увеличава, когато amiodarone се прилага едновременно с инхибитори на HGM-CoA редуктазата, сродни с lovastatin.

Редуциране на риска от миопатия

- Основни мерки

Пациентите, започващи терапия с Lipores трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия, както и че при поява на мускулни болки и слабост трябва незабавно да се обърнат към лекуващия си лекар. Нива на креатинфосфокиназата 10 пъти над нормата и мускулни болки говорят за



миопатия. Лечението с продукта трябва да бъде прекратено и ако това стане навреме симптомите отзвучават.

Терапията с Lipores трябва временно да бъде преустановена при всички пациенти при наличие на рисков фактор като: тежка остра инфекция, травма, понижено кръвно налягане, голяма хирургична интервенция, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни разстройства и неовладяващи се гърчове.

- Мерки за редукция на риска от миопатия при лекарствени взаимодействия

При намерение за комбинирана терапия лекуващият лекар трябва внимателно да прецени съотношението полза/риск. Необходимо е и строго наблюдение на пациентите за симптоми като мускулна болка и слабост, особено в първите месеци на лечението и в периодите на титриране на по-висока доза на другото лекарство. В такива случаи е необходимо периодично изследване на креатин-фосфокиназата.

При пациенти, приемащи едновременно cyclosporine, фибрати и piacin, дозата на Lipores не трябва да надвишава 20 mg дневно, тъй като рискът от миопатия се увеличава съществено при по-високи дози.

- Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да увеличи плазмените нива на лекарства, които се метаболизират от тази система. Ефектът на обичайната консумация (една чаша от 250 ml дневно) е минимален – повишава инхибиторната активност на HMG-CoA-редуктазата с 34%. Големи количества (повече от 1 литър дневно) значително повишават плазмените нива и инхибиторната активност на HMG-CoA-редуктазата и трябва да се избягват.

Едновременно лечение с други лекарства, за които е известно, че са инхибитори на CYP3A4 в лечебни дози, трябва да бъде избягвано, освен ако ползата от лечението надвишава риска.

Чернодробни ефекти

Lipores трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване. В началото на лечението с продукта е необходимо изследване на трансаминазите.

При лечение с Lipores 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 Lipores трябва да бъде оценен спрямо очакваната полза. При персистиране на високи нива на трансминазите, приемането на лекарството трябва да се прекрати.

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

Очни прояви

Дори и при отсъствие на каквато и да е лекарствена терапия може да се очаква повишаване на честотата на помътняване на очната леща с напредването на възрастта.

Lipores само умерено понижава триглицеридите и той не е показан при заболявания, където хипертриглицеридемията е повод за основна тревога.

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.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Gemfibrozil и други фибрати, niacin в понижаващи липидите дози (1g на ден)

Едновременното приложение на Lipores с лекарства, понижаващи липидите като фибрати, ниацин (никотинова киселина) повишава риска от миопатия.

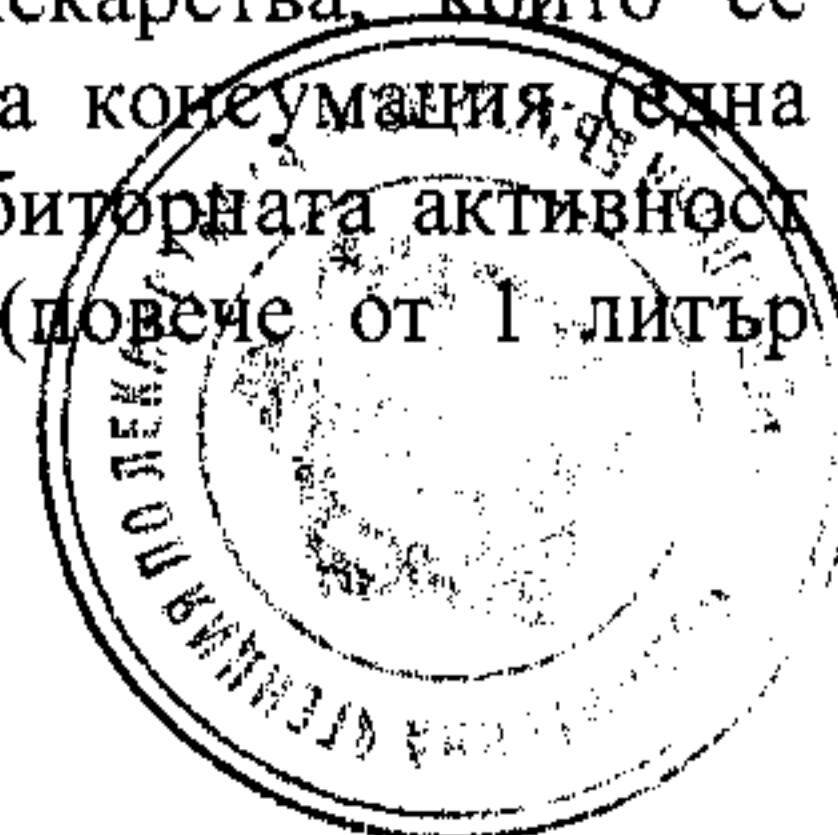
- CYP3A4 взаимодействия

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, verapamil и nefazodone увеличават плазмените нива на lovastatin и риска от миопатия (виж т. 4.4.).

- Amiodarone

Честотата на рабдомиолиза се повишава, когато amiodarone се прилага едновременно с инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, сродни на lovastatin.

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да увеличи плазмените нива на лекарства, които се метаболизират от тази система. Ефектът на обичайната консумация (една чаша от 250 ml дневно) е минимален – повишава инхибиторната активност на HMG-CoA-редуктазата с 34%. Големи количества (повече от 1 литър



дневно) значително повишават плазмените нова и инхибиторната активност на HMG-CoA-редуктазата и трябва да се избягват.

- Кумаринови антикоагуланти

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 Lipores и след това редовно да се контролира.

Други

Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия на Lipores с дигоксин, пропранолол, ACE-инхибитори, диуретици, НСПВС. Lipores е ефективен самостоятелно или в комбинация с лекарствени продукти, разграждащи жлъчните киселини. За пациенти, подложени на имunosупресивна терапия и същевременно получаващи Lipores максималната препоръчвана доза е 20 mg дневно.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Lipores не се прилага по време на бременност.

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

Няма данни за повлияване на способността за шофиране и работа с машини от Lipores.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

По-голяма част от нежеланите лекарствени реакции при лечение с Lipores са леки и преходни.

- *Чести нежелани реакции (над 1%)* – метеоризъм, диария, запек, гадене, нарушено храносмилане, световъртеж, замъглено виждане, главоболие, мускулни крампи, миалгия, кожни обриви, коремни болки.

- *Нечести (0,1-1%)* - умора, пруритус, съхнене на устата, безсъние, разстройство на съня, промяна във вкуса.

- *Редки (0,01-0,1%)* – миопатия, рабдомиолиза; в редки случаи е наблюдавана еректилна дисфункция при приложение на HMG-CoA-редуктазни инхибитори.



В някои случаи е съобщаван 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.

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 алопеция.

- Лабораторни находки

Рядко (0,01-0,1%) се съобщава за значително и персистиращо покачване на серумните трансминази. Възможно е повишаване на алкалната фосфатаза, билирубина и нивото на серумната креатинфосфокиназа за сметка на некардиалната ѝ фракция, което обикновено е леко и преходно.

- Рядко – периферна полиневропатия, особено при продължителна употреба.

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.

Ефектът на диализата при предозирание с Lipopres засега е неясен. При предозирание с продукта трябва да се следят показателите на чернодробната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код С10АА02

Lipopres е понижаващ холестерола лекарствен продукт. Lovastatin действа чрез инхибиране на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) – редуктазата - ензим, който контролира началния стадий на биосинтеза на холестерол. Lovastatin 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. Lovastatin намалява общия плазмен холестерол, LDL-холестерола и плазмените триглицериди и умерено повишава HDL-холестерола. Той 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 Lovastatin, а максимален терапевтичен отговор се постига за 4-6 седмици. Този ефект се запазва през цялото време на лечение. Когато терапията с Lovastatin 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 Lovastatin 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.

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

При хомозиготна хиперхолестеролемиа Lovastatin не е толкова ефективен, което може би се дължи на факта, че тези пациенти нямат функциониращи LDL-рецептори.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

След перорално приложение на белязан с радиоактивен въглерод Lovastatin, 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 Lovastatin 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.

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

След перорално приложение на Lovastatin около 10% от дозата се екскретира с урината и около 83% - с фекалиите.

Lovastatin и неговият главен метаболит - β -хидрокси киселина, се свързват в значителна степен с плазмените протеини (над 95%). Продуктът преминава през кръвно-мозъчната и плацентарната бариери.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Остра токсичност на Lovastatin - LD₅₀, мишки, р.о. >20 g/kg.т.; LD₅₀, плъхове, р.о. >5 g/kg.т. 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.

След многократно перорално въвеждане на Lovastatin при плъхове в дози 20, 60 и 180 mg/kg.т. дневно за период на третиране 12 седмици и в дози 3, 10 и 30 mg/kg т. дневно за период на третиране 14 седмици се установява, че продуктът 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).

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

При продължително приемане на Lovastatin в дози до 180 mg/kg. т. дневно, се установява 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 лекарствено-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 F₁ поколение на плъхове, третирани с Lovastatin в дози до 200 mg/kg. т. на ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Lipopres 20 mg



Нишесте , прежелатинизирано
Целулоза , микрокристална
Бутилхидроксианизол
Оцветител Е 132 (индиго кармин)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

Lipopres 40 mg

Нишесте , прежелатинизирано
Целулоза , микрокристална
Бутилхидроксианизол
Оцветител Е 132 (индиго кармин)
Оцветител Е 104 (хинолиново жълто)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

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 25⁰С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Lipopres 20 mg таблетки, по 10 броя в блистер от PVC/Al фолио, по 3 блистера в кутия.

Lipopres 40 mg таблетки, по 10 броя в блистер от PVC/Al фолио, по три блистера в кутия.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

По лекарско предписание!

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул."Атанас Дуков " 29
1407, София България

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

Lipopres 20 mg рег. №20020362/13.05.2002

Lipopres 40 mg рег. №20020363/13.05. 2002



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

13.05.02

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2008

