

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

**MEVACOR<sup>®</sup>\***  
**(lovastatin, MSD)**

---

\* Запазна марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
MVC-EE/BG-20052645  
разрешение за употреба № 12247, 12248

27.01.06

688/17.01.06

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМИ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MEVACOR®  
(МЕВАКОР)

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

MEVACOR съдържа 20 и 40 mg от активната съставка lovastatin.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

MEVACOR се предлага като таблетки от 20 mg и 40 mg.

### 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 само по себе си е било недостатъчно.  
(MEVACOR намалява *тоталния холестерол и LDL-холестерола и покачва HDL-холестерола; MEVACOR понижава преди всичко съотношението на общия към HDL-холестерола и на LDL-холестерола към HDL-холестерола.*)
- Понижаване на покачените холестеролови нива при пациенти с комбинирана хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, когато хиперхолестеролемията е водещата аномалия.
- Забавяне на прогресията на коронарната атеросклероза при пациенти с исхемична болест на сърцето.

ДЕЦА (ОТ 10 ДО 17 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ) С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

MEVACOR е показан в добавка към диетата за намаляване нивата на общия-С, LDL-С, и аполипопротеин В, при младежи и девойки поне една година след първата им менструация, на възраст от 10 до 17 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

#### 4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Пациентите трябва да бъдат поставени на стандартна холестеролпонижаваща диета, преди започване на лечението с MEVACOR, която трябва да продължи и по време на това лечение.

#### *Хиперхолестеролемия*

\* Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Обикновено началната доза е 20 mg дневно, приемани еднократно при вечерното хранене. Еднократната дневна доза, приета с вечерното хранене показва по-голяма ефективност, отколкото ако същата доза се взима при сутрешно хранене, вероятно поради факта, че холестеролът се синтезира главно през нощта. Пациентите с лека до умерена хирерхолестеролемия могат да бъдат лекувани с начална доза от 10mg MEVACOR. Ако е необходимо коригиране на дозата, то това трябва да се прави през интервал, не по-малък от 4 седмици, до максимум 80 mg дневно, назначени еднократно или в отделни дози със сутрешното и вечерното хранене. Разделените дози (т. е. два пъти дневно) показват малко по-добра ефективност, отколкото еднократната дневна доза.

Дозата на MEVACOR 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 140mg/dl (3.6 mmol/l).

### **Коронарна атеросклероза**

При клиничните проучвания върху ефективността при лечение на коронарна атеросклероза, при които е използван MEVACOR с или без придружаваща терапия, са били прилагани дози от 20 mg до 80 mg дневно, прилагани еднократно или в разделени приеми. При две изследвания само с MEVACOR, дозата е била намалявана, ако тоталният холестерол спадне под 110 mg/dl (2.85 mmol/l) или ако съответно LDL-холестерола се понижи под 80 mg/dl (2.1 mmol/l).

### **Придружаваща терапия**

MEVACOR е ефективен самостоятелно или в комбинация с препарати, разграждащи жлъчните киселини.

За пациенти, приемащи cyclosporine, danazol, gemfibrozil, други фибрати или niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g дневно) в комбинация със lovastatin, дозата MEVACOR не трябва да превишава 20 mg дневно. При пациенти, приемащи MEVACOR едновременно с amiodarone и verapamil, дозата на MEVACOR не трябва да превишава 40 mg дневно. (вж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия/Рабдомиолиза и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

### **Дозировка при бъбречна недостатъчност**

Тъй като MEVACOR не се подлага на значителна ренална екскреция, не е необходима промяна на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречна недостатъчност.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) назначаването на дози над 20 mg дневно трябва внимателно да се обмисли и ако е необходимо да се приложи с повишено внимание (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия/Рабдомиолиза и 5.2 Фармакокинетични свойства).

### **ДОЗИРОВКА ПРИ ДЕЦА (ОТ 10 ДО 17 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ) С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ.**

Препоръчителният дозов интервал е 10-40mg дневно; максималната препоръчителна доза е 40mg дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуални, според целта на терапията (виж 5.1 Фармакодинамични свойства). Пациенти, при които се изисква намаляване на LDL-C с 20% или повече, за да се постигне целта, трябва да започнат с 20mg дневно MEVACOR. Начална доза от 10mg дневно може да бъде подходяща за пациенти, при които се изисква по-малко намаляване на

### **4.3 Противопоказания**



- Свръхчувствителност към някои от компонентите на този медикамент.
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансминази.
- Бременност и кърмене (виж 4.6 Бременност и кърмене).

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

##### **Миопатия/рабдомиолиза**

Lovastatin, както и други инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) – редуктазата, понякога причиняват миопатия, която се манифестира с мускулна болка или слабост, свързани с покачване на нивата на креатинкиназата (СК) повече от 10 пъти над горната допустима граница на нормата. Миопатията понякога приема формата на рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, и в редки случаи е настъпвал фатален изход. Рискът от миопатия може да се увеличи при високи нива в плазмата на HMG-CoA - редуктазно инхибиторната активност.

- Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава от едновременната употреба на lovastatin със следните:

**Мощни инхибитори на CYP3A4:** например itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или nefazodone, особено при по-високи дози lovastatin (виж по-долу; 4.5 Лекарствени и други взаимодействия, CYP3A4 Взаимодействия, 5.2 Фармакокинетични свойства)

**Понижаващи липидите медикаменти, които могат да причинят миопатия, когато се дават самостоятелно:** gemfibrozil, други фибрати, niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g/ден), особено при по-високи дози lovastatin. (виж по-долу; 4.5 Лекарствени и други взаимодействия, Взаимодействия с понижавачи липидите медикаменти, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно)

##### **Други медикаменти:**

Cyclosporine или danazol особено заедно с високи дози lovastatin. ( виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия; 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА, 5.2 Фармакокинетични свойства )

**Amiodarone или Verapamil:** Рискът от миопатия/рабдомиолиза е увеличен, когато amiodarone или verapamil се употребяват едновременно с високи дози близък медикамент от същата група на HMG-CoA - редуктазните инхибитори (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия, Други лекарствени взаимодействия).

- Рискът от миопатия/рабдомиолиза е дозо-зависим. В едно клинично проучване (EXCEL), в което пациентите внимателно са наблюдавани и взаимодействащите медикаменти са изключени, е имало един случай на миопатия между 4933 пациента, разпределени по случаен принцип да получават lovastatin 20-40 mg дневно за 48 седмици, и 4 случая измежду 1649 пациента, получавали по 80 mg дневно.

Следователно:

1. Употребата на lovastatin съвместно с потенциални CYP3A4 инхибитори (например itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори, или nefazodone, следва да се избягва. Ако не може да се избегне терапията с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin или



telitromycin, то lovastatin следва временно да се спре, докато трае курса на лечение с тези медикаменти. Едновременната употреба заедно с други медикаменти, силно инхибиращи CYP 3A4 при терапевтична дозировка, следва да се избягва, освен ако ползите от комбинираната терапия надхвърлят по-високия риск.

2. Дозата lovastatin не трябва да надхвърля 20 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно cyclosporine, danazol, gemfibrozil, други фибрати или niacin (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози (> 1 g/ден). Едновременната употреба на lovastatin с gemfibrozil следва да се избягва, освен ако ползата от по-нататъшна промяна в нивата на серумните липиди е вероятно да надхвърли по-високия риск от тази лекарствена комбинация. Ползата от използването на lovastatin при пациенти приемащи други фибрати, niacin, cyclosporine или danazol трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от тази лекарствена комбинация. Прибавянето на фибрати или niacin към lovastatin обичайно осигурява леко допълнително намаление на LDL-C, но може да се постигне по-нататъшно намаление на серумните триглицериди и увеличение на HDL-C. Комбинации от фибрати или niacin с ниски дози simvastatin са били използвани без миопатия в малки, краткотрайни, клинични проучвания с внимателно проследяване на пациентите.

3. Дозата lovastatin не трябва да надхвърля 40 mg дневно при пациенти, получаващи едновременно amiodarone или verapamil. Употребата на lovastatin в дози, по-високи от 40 mg дневно едновременно с amiodarone или verapamil следва да се избягва, освен ако клиничната полза е вероятно да надхвърли по-високия риск от миопатия.

4. Всички пациенти, започващи терапия със lovastatin, или при които се увеличава дозата lovastatin, трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия и да им се каже да докладват незабавно за появата на необясними мускулни болки, чувствителност или слабост. Нивата на креатин-киназата (СК) трябва да се измерват при пациенти с тези симптоми. Терапията с lovastatin следва да се преустанови веднага, ако се подозира или е диагностицирана миопатия. Присъствието на тези симптоми и нива на креатинкиназата над 10 пъти над горната допустима граница на нормата, показват миопатия. Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват дневен дискомфорт, дори ако нивата на СК не са значително повишени, трябва да се има предвид прекъсване на лечението. В повечето случаи, когато е спряна навреме терапията на пациентите, мускулните симптоми и увеличената креатинкиназа отзвучават. Периодично изследване нивата на креатинкиназата може да се има предвид при пациенти, започващи терапия с lovastatin, или при които се увеличава дозата, но не е сигурно, че подобно проследяване ще предотврати миопатията. Поради затруднения при тълкуване на стойностите на СК, не се препоръчва нейното измерване след екстремни физически усилия или при наличие на приемливи алтернативни причини за покачването ѝ.

5. Много от пациентите, които са развили рабдомиолиза при терапия с lovastatin, са имали комплицирана анамнеза, включително предшествуваща бъбречна недостатъчност, обикновено като следствие от дълготраен диабет. Такива пациенти имат полза от внимателно проследяване. Лечението с lovastatin трябва да бъде временно спряно няколко дни преди големи планови операции, и когато се напложат някакво съществено остро хирургично или друго медицинско състояние.

6. Клинистите трябва да предписват статини с повишено внимание при пациенти с предхождаща анамнеза за миопатия от статин или фибрат, така както и при пациенти със следните състояния, които могат да предлаполагат независимо от терапията към рабдомиолиза (примерно, пациенти с неконтролиран хипотирозидизъм, с фамилен или персонален анамнеза за наследствено мускулно заболяване или злоупотреба с алкохол). При тези състояния рискът от лечението трябва да се прецени спрямо вероятната полза от него. Такива пациенти заслужават стриктно мониториране.



**ЧЕРНОДРОБНИ ЕФЕКТИ**

При началните клинични изпитания е отчетено забележимо (до повече от 3 пъти над горната граница на нормата) покачване на трансaminaзите при някои пациенти, обикновено 3 до 12 месеца след началото на терапията с MEVACOR, но без развитието на жълтеница или други клинични симптоми. Не са установени данни за свръхчувствителност. От чернодробната биопсия, направена при един от тези пациенти са установени данни за лек фокален хепатит. Някои от тези пациенти са имали абнормни функционални чернодробни проби преди терапията с lovastatin и/или са употребявали значителни количества алкохол. При пациентите, при които приемът на лекарството е спрял поради покачване на серумните трансaminaзи, включително и при пациента, подложен на чернодробна биопсия, нивата на трансaminaзите са се понижали бавно до тези преди лечението.

При едно разширено клинично проучване на lovastatin (EXCEL), проведено в продължение на 48 седмици върху 8 245 пациенти, случаите на значително покачване на серумните трансaminaзи (повече от 3 пъти над горната граница на нормата) е било както следва: 0.1% - при плацебо, 0.1% - при 20 mg дневно, 0.9% - при 40 mg дневно и 1.5% - при 80 mg дневно при пациенти, приемащи lovastatin (виж 5.1 Фармакодинамични свойства).

Препоръчва се определяне на трансaminaзите преди започване на лечението и периодично след това, особено при пациенти, които имат абнормни чернодробни функционални проби и/или употребяват големи количества алкохол и при пациенти, при които дозата е увеличена до 40 mg дневно или повече.

Ако серумните трансaminaзи се покачат повече от 3 пъти над горната граница на нормата, потенциалният риск от продължаване на терапията с MEVACOR трябва да се сравни с очакваната полза. Определянето на трансaminaзите трябва да се повтори незабавно; ако това покачване персистира или прогресира, приемането на препаратa трябва да се спре.

Както и при другите понижаващи нивото на липидите лекарствени средства, така и тук се съобщава за умерено (по-малко от 3 пъти над горната граница на нормата) покачване на серумните трансaminaзи по време на лечението с MEVACOR (вж 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Тези промени се появяват скоро след началото на терапията с MEVACOR, обикновено са преходни и не са придружени от никакви други симптоми; прекъсването на терапията при такива случаи не е необходимо.

Медикаментът трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване. Наличието на активно чернодробно заболяване е противопоказание за употребата на MEVACOR (вж Противопоказания).

**ОФТАЛМОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ**

Дори 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. Данните от един продължителен период на клинични изследвания не доказват странични ефекти на lovastatin върху очните лещи.

**Характеристики на пациентите****УПОТРЕБА В ПЕДИАТРИЯТА**

Безопасността и ефикасността на lovastatin при пациенти от 10 до 17 годишна възраст, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, е била оценена в контролирани клинични проучвания с продължителност 48 седмици при младежи и контролирани клинични



проучвания с продължителност 24 седмици при девойки поне една година след първата им менструация, Пациентите лекувани със lovastatin са имали профил на безопасност подобен на този при пациентите лекувани с плацебо. Дози по-високи от 40 mg не са били изследвани при тази популация. В тези ограничени, контролирани проучвания не е установен забележим ефект върху растежа или сексуалното узряване на младежите, или върху продължителността на менструалния цикъл при момичетата. ( Виж 4.2 Дозировка и начин на употреба; 4.8 Нежелани лекарствени реакции; 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА 5.1 Фармакодинамични свойства) По време на лечението с lovastatin, на девойките трябва да бъдат предложени подходящи методи за контрацепция. (виж 4.3 Противопоказания; 4.6 Бременност и кърмене) Lovastatin не е бил проучван при пациенти преди пубертета или под 10 годишна възраст.

#### **УПОТРЕБА В СТАРЧЕСКАТА ВЪЗРАСТ**

В едно контролирано проучване при пациенти над 60 години, ефективността е подобна на тази, отбелязана при популацията като цяло и не е установено забележително покачване на честотата на клиничните и лабораторни нежелани резултати.

#### **ХОМОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ**

При пациенти с рядка фамилна хомозиготна хиперхолестеролемия, MEVACOR е бил по-малко ефективен, вероятно защото тези пациенти нямат функционални LDL-рецептори. Вероятността MEVACOR да покачва серумните трансминази при тези хомозиготни пациенти изглежда е по-голяма (вж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

#### **ХИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ**

MEVACOR само умерено понижава триглицеридите и той не е показан при заболявания, където хипертриглицеридемията е водещата аномалия (т.е. хиперлипидемия тип I, IV и V).

### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

#### *СУРЗА4 Взаимодействия:*

Lovastatin се метаболизира от СУР 3А4, но няма СУР3А4 инхибираща активност; поради това не се очаква lovastatin да повлиява плазмените концентрации на други медикаменти, метаболизирани от СУР3А4. Мощни инхибитори на СУР3А4 (изброени по-долу) увеличават риска от миопатия чрез забавяне елиминацията на lovastatin.

Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия/Рабдомиолиза и 5.2. Фармакокинетични свойства

Itraconazole  
Ketoconazole  
Erythromycin  
Clarithromycin  
Telithromycin  
HIV protease inhibitors  
Nefazodone

*Взаимодействия с понижаващи липидите медикаменти, които могат да причинят миопатия, когато се прилагат самостоятелно*

Рискът от миопатия се увеличава и от следните понижаващи липидите медикаменти, които не са мощни инхибитори на СУР3А4, но могат да причинят миопатия при самостоятелно приложение.

Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия/рабдомиолиза

Gemfibrozil  
Други фибрати



**Niacin (никотинова киселина) (повече от 1 g дневно)***Други лекарствени взаимодействия*

Cyclosporine или Danazol: Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава при едновременното прилагане на cyclosporine или danazol, особено заедно с високи дози lovastatin ( виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия/Рабдомиолиза; 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА, 5.2 Фармакокинетични свойства)

Amiodarone или Verapamil: Рискът от миопатия/рабдомиолиза се увеличава, когато amiodarone или verapamil се използват съвместно с високи дози структурно близък до lovastatin HMG-CoA-редуктазен инхибитор (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба – Миопатия/рабдомиолиза)

*Други взаимодействия*

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да увеличи плазмените нива на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4. Ефектът на обичайната консумация (една 250-милилитрова чаша на ден) е минимален (34% повишение на плазмената HMG-CoA редуктаза - инхибиторната активност, измерена чрез площта под кривата концентрация – време) и е без клинично значение. Обаче, много големи количества (повече от 1 литър дневно) значително повишават плазмените нива на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата по време на лечение със lovastatin и трябва да се избягват. (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Миопатия/Рабдомиолиза).

**КУМАРИНОВИ ПРОИЗВОДНИ**

Когато lovastatin и кумариновите антикоагуланти са назначени едновременно, протромбиновото време може да се покачи при някои пациенти. При пациенти, вземащи антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на терапията с lovastatin и след и достатъчно често в началото на терапията, за да се потвърди, че съществена промяна в протромбиновото време не е настъпила. Когато се установи стабилно протромбиново време, то трябва да се мониторира през обичайните за пациенти на кумаринови антикоагуланти интервали. Ако дозата на lovastatin се промени или той се спре трябва да се процедира по същия начин. Терапията със lovastatin не е свързвана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не взимат антикоагуланти.

**PROPRANOLOL**

При здрави доброволци, нямаше клинично значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременната употреба на единични дози MEVACOR и propranolol.

**DIGOXIN**

При пациенти с хиперхолестеролемия, едновременният прием на MEVACOR и digoxin нямаше ефект върху плазмената концентрация на digoxin.

**ДРУГА ПРИДРУЖАВАЩА ТЕРАПИЯ**

При клинични изпитвания, MEVACOR беше използван едновременно с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори),  $\beta$  блокери, блокери на калциевите канали с изключение на verapamil, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства, хипогликемични лекарства (glipizide,





glyburide, insulin), като нямаше доказателства за клинично значими нежелани лекарствени взаимодействия.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **Употреба по време на бременност**

MEVACOR е противопоказан за употреба по време на бременност.

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма контролирани клинични проучвания с lovastatin, проведени при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за конгенитални аномалии, вследствие на вътрематочно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Обаче, при анализ, направен на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместер на MEVACOR или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на вродените аномалии беше сравнима с тази, наблюдавана в общата популация. В този анализ, броят на бременностите беше достатъчен, за да се изключи 2,5 пъти или повече увеличение на конгениталните аномалии над базисната честота.

Въпреки, че няма доказателства, че честотата на конгениталните аномалии сред поколението на пациентки, приемали MEVACOR или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори, се различава от тази, наблюдавана в общата популация, лечението с MEVACOR по време на бременността може да намали феталните нива на mevalonate, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на терапията с понижаващи липидите лекарства по време на бременност има малко влияние върху дълговременния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия. Поради тези причини, MEVACOR не трябва да се използва при бременни жени, при жени, възнамеряващи да забременеят или тези, за които се предполага, че са бременни. Лечението с MEVACOR трябва да се прекъсне по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна. (Виж 4.3 Противопоказания)

### **Използване по време на кърмене**

Не е известно дали MEVACOR се екскретира в човешкото мляко. Тъй като много медикаменти се екскретират в човешкото мляко и поради възможността за възникване на сериозни нежелани реакции, жените, получаващи MEVACOR не трябва да кърмят своите деца (виж 4.3 Противопоказания).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Някои нежелани лекарствени реакции като световъртеж и замъглено виждане може да повлияят способността на пациентите да шофират и да управляват машини (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

MEVACOR обикновено е добре поносим; в по-голямата си част нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни.

В контролираните клинични изследвания, нежеланите лекарствени реакции (разглеждани като възможни, вероятни или сигурно свързани с лекарството), появили се с честота, по-голяма от един процент са: флатуленция, диария, запек, гадене, диспепсия, световъртеж, замъглено виждане, главоболие, мускулни спазми, миалгия, кожни обриви и коремна болка. Пациентите, получаващи активно-контролирани агенти имат подобни или по-чести прояви на гастроинтестинални нежелани лекарствени



реакции. Други нежелани лекарствени реакции, получаващи се в 0.5% до 1% от пациентите са били: умора, пруритус, съхнене на устата, безсъние, разтройство на съня и промяна във вкуса.

Рядко се съобщава за миопатия и рабдомиолиза.

В 48 седмично разширено клинично проучване на lovastatin (EXCEL), в сравнение с плацебо, съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били подобни на тези в началните изследвания и случаите при плацебо и лекарството не са показали статистически достоверни различия.

Съобщава се за допълнителни нежелани лекарствени реакции, след навлизането на лекарството на фармацевтичния пазар: хепатит, холестатична жълтеница, повръщане, анорексия, парестезия, периферна невропатия, психични разстройства, включващи безпокойство, алопеция, токсична епидермална некролиза и erythema multiforme, включително синдром на Stevens-Johnson.

Има съобщения и за поява на синдром на свръхчувствителност, който е рядък и включва един или повече от следните симптоми: анафилаксия, ангиоедем, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбозитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, положителен тест за ANA, ускорена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, висока температура, зачервяване, втрисане, диспнея и физическо неразположение.

Следните допълнителни нежелани ефекти са били докладвани; обаче, не е установена причинно-следствена връзка с лечението с MEVACOR: панкреатит, стоматит, депресия и оток.

#### ОТКЛОНЕНИЯ В ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Рядко се съобщава за значително и персистиращо покачване на серумните трансминази (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, ЧЕРНОДРОБНИ ЕФЕКТИ). Другите отклонения в чернодробните функционални тестове, за които се съобщава, включват покачване на алкалната фосфатаза и билирубина. Отбелязва се също и покачване нивото на серумна креатинкиназа (СК), за сметка на некардиалната фракция на СК. Това обикновено е леко и преходно, като за отчетливи покачвания се съобщава рядко (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, МИОПАТИЯ/РАБДОМИОЛИЗА).

#### ДЕЦА (ОТ 10 ДО 17 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ)

В едно 48-седмично контролирано проучване при младежи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролимия (n= 132) и едно 24-седмично контролирано проучване при девойки с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролимия, поне една година след първата им менструация (n= 54), профилът на безопасност и поносимост на групите лекувани с MEVACOR (от 10 до 40mg дневно) е бил подобен на този при групите лекувани с плацебо (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Употреба в педиатрията; 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА)

#### 4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Докато не се натрупа допълнителен опит не може да се препоръча някакво специфично лечение при предозирание на MEVACOR. В такива случаи трябва да се приложат общоприетите мерки и трябва да се следят чернодробните функции.

Възможността да се извърши диализа на lovastatin и на неговите метаболити за сега не е ясна.



Пет здрави доброволци са получили по 200 mg lovastatin като еднократна доза без клинически значими нежелани реакции. Съобщава се за няколко случая на предозиране; пациентите не са имали никакви специфични симптоми и всички те са се възстановили без последствия. Максималното прието количество е било 5-6g.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

MEVACOR (lovastatin, MSD) е неактивна лактонна форма на съответния отворен хидроксиацид, който е мощен инхибитор на ендогенната синтеза на холестерола, и поради това е холестерол-понижаващо средство.

Въпреки, че холестеролът е прекурсор на всички стероидни хормони, lovastatin не е показал клинически ефект върху стероидогенезата. Lovastatin не причинява увеличаване на билиарната литогенност, и поради това не се очаква да увеличи честотата на жлъчните камъни. Визуално предизвиканият отговор, методите за изследване на нервното провеждане и електромиографията при повече от 30 пациента, приемащи MEVACOR, не показаха доказателство за невротоксичен ефект.

След гастроинтестинална абсорбция, MEVACOR се хидролизира лесно до отворен хидроксиацид, който е конкурентен инхибитор на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата, ензим, който от своя страна катализира едно ранно и ограничаващо скоростта стъпало в биосинтезата на холестерола. В резултат на това, при клиничните изследвания MEVACOR показва, че намалява тоталния плазмен холестерол, липопротеините с ниска плътност (LDL) и липопротеините с много ниска плътност (VLDL). Освен това, MEVACOR умерено повишава липопротеините с висока плътност (HDL) и намалява плазмените триглицериди.

Активната форма на lovastatin е специфичен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим, който катализира превръщането на HMG-CoA до мевалонат. Тъй като превръщането на HMG-CoA до мевалонат е ранно стъпало в биосинтезата на холестерола, не може да се очаква, че терапията с MEVACOR ще 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.

MEVACOR е прилаган за лечение на първична хиперхолестеролемия, където третирането само с диета е било недостатъчно. MEVACOR е показал висока ефективност при намаляване на тоталния холестерол и LDL-холестерола при хетерозиготни фамилни и нефамилни форми на хиперхолестеролемия, както и при смесена хиперлипидемия, когато повишеният холестерол е бил причина за тревога. Отбелязано е подчертано повлияване до две седмици, а максималният терапевтичен отговор е постигнат за 4-6 седмици. Този ефект се запазва през цялото време на лечение. Когато терапията с MEVACOR се прекрати, тоталният холестерол се връща към нивото, установено преди лечението.

MEVACOR е показал ефективност при пациенти с неусложнен, добре контролиран инсулин-зависим (тип I) и инсулин-независим (тип II) диабет с първична хиперхолестеролемия. Намаляването на плазмените липиди е било сравнимо с това при не-диабетно болните пациенти. Контролът на глюкозата не е показал неблагоприятно повлияване.

При клиничните изпитания, MEVACOR с или без придружаваща терапия с colestipol, е забавял прогресирането на коронарната атеросклероза.

Възвличането на LDL-холестерола в процеса на атеросклероза е добре документиран в клинични и патологични проучвания, така както и при много



изследвания с животни . Епидемиологичните проучвания са установили, че високите нива на нископлътния LDL-холестерол и ниските нива на високоплътния HDL-холестерол са рискови фактори за исхемична болест на сърцето.

Стойността на лекарствено- и/или диета-индуцирано намаление на плазмените холестеролови нива дълго е била противоречива, но скоро е установен положителният ефект от намаляването на LDL-холестерола върху заболяемостта и смъртността, дължаща се на исхемична болест на сърцето.

Проучването, наречено The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) демонстрира в седем-годишно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, че намаляването на LDL-холестерола с диета и холестирамин намалява комбинираната честота на смъртност от исхемична болест на сърцето плюс нефатален миокарден инфаркт.

MEVACOR показва, че намалява и нормалните, и увеличени концентрации на LDL-холестерола. LDL се формира от VLDL и се катаболизира преимуществено от високо афинитетния LDL рецептор. Механизмът на LDL-понижаващия ефект на MEVACOR може да въвлеча и намаляване на VLDL-холестероловите концентрации, и индукция на LDL рецептора, водещо до намалено произвеждане и ускорен катаболизъм на LDL-холестерола. Аполипопротеин В също е показал съществено намаляване по време на лечението с MEVACOR. Тъй като всяка частица от LDL съдържа една молекула от аполипопротеин В, и тъй като малки количества от аполипопротеин В са намерени в други липопротеини, това съществено внушава, че MEVACOR не просто причинява загуба на холестерола от LDL, но също намалява концентрацията на циркулиращите LDL частици. В добавка, MEVACOR намалява VLDL-холестерола, умерено увеличава HDL-холестерола и намалява плазмените триглицериди (Таблицы I и II). Като резултат на тези промени се намалява съотношението на общия и HDL холестерола и LDL спрямо HDL холестерола.

**ТАБЛИЦА I**  
**FN ПРОУЧАВНЕТО**  
**ДОЗОВ ОТГОВОР КЪМ MEVACOR**  
(Процентна промяна спрямо изходните нива след 6 седмици)

ДОЗА	ОБЩ-С (осред- нено)	LDL-С (осреднено)	HDL-С (осреднено)	LDL-С/ HDL- С (осреднено)	ОБЩ-С/ HDL- С (осреднено)	TG (средно)
ПЛАЦЕБО	-1	-2	+1	-1	0	+3
<b>MEVACOR</b>						
20 mg *	-18	-19	+10	-26	-24	-7
40 mg *	-24	-27	+10	-32	-29	-22
10 mg два пъти дневно	-22	-25	+6	-28	-25	-11
20 mg два пъти дневно	-27	-31	+12	-38	-34	-18
40 mg два пъти дневно	-34	-39	+8	-43	-38	-12

FN = Фамилна хиперхолестеролемия  
NON-FH = Не- Фамилна хиперхолестеролемия  
С = Холестерол  
LDL = Ниско-плътен липопротеин  
HDL = Високо-плътен липопротеин  
VLDL = Много ниско-плътен липопротеин



TG = Триглицериди  
\* еднократно вечер

ТАБЛИЦА II  
NON-FH ПРОУЧАВНЕТО  
ДОЗОВ ОТГОВОР КЪМ MEVACOR  
(Процентна промяна спрямо изходните нива след 6 седмици)

ДОЗА	ОБЩ-С (осреднено)	LDL-С (осреднено)	HDL-С (осреднено)	LDL-С/ HDL-С (осреднено)	TOTAL-С/ HDL-С (осреднено)	VLDL-С (средно)	TG (средно)
ПЛАЦЕБО	+ 5	+ 9	+ 4	+ 7	+ 3	-14	-3
MEVACOR							
20 mg	-18	-22	+11	-29	-24	-30	-17
40 mg	-19	-21	+ 4	-20	-19	-31	-20
10 mg 2x дн.	-18	-24	+ 3	-25	-20	- 2	-15
20 mg 2x дн.	-29	-34	+ 6	-36	-31	-31	-23
40 mg 2x дн.	-32	-39	+13	-46	-39	-31	-27

Забележка: Виж Таблица I за определения и пояснения.

В проучването Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL study) беше направено сравнение между MEVACOR спрямо плацебо при 8,245 пациента с хиперхолестеролемия, общ холестерол 240-300 mg/dL 6.22-7.77 mmol/L) и LDL холестерол >160 mg/dL (4.14 mmol/L). Това беше рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно проучване, в продължение на 48 седмици. Популацията от пациенти беше селектирана с и без други рискови фактори, и с и без доказателства за коронарна болест. MEVACOR беше единственият хиполипемичен медикамент, използван почти при всички пациенти в това проучване. Общият, LDL и HDL холестерол и триглицериди бяха изследвани по време на изпитването. Всички промени в плазмените нива бяха доза-зависими, подобни на тези, показани при първоначалните клинични проучвания, и значително различни от тези при плацебо ( $p \leq 0.001$ ). (Таблица III)

ТАБЛИЦА III  
MEVACOR срещу Плацебо  
(Процентна промяна спрямо изходните нива -  
Средни стойности между седмица 12 и 48)

ДОЗА	№*	ОБЩ-С (осредн.)	LDL-С (осредн.)	HDL-С (осредн.)	LDL-С/ HDL-С (осредн.)	TOTAL-С/ HDL-С (осредн.)	TG (средно)
ПЛАЦЕБО	1663	+ 0.7	+0.4	+2.0	+0.2	+0.6	+ 4
MEVACOR							
20 mg**	1642	-17	-24	+6.6	-27	-21	-10
40 mg**	1645	-22	-30	+7.2	-34	-26	-14



20 mg два пъти дневно	1646	-24	-34	+8.6	-38	-29	-16
40 mg два пъти дневно	1649	-29	-40	+9.5	-44	-34	-19

\*Рандомизирани пациенти

\*\*С вечерното хранене

Ефектът на лечението с MEVACOR при коронарна атеросклероза беше оценен в три рандомизирани, двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания с продължителност 2-2½ години. Всички пациенти бяха с коронарна атеросклероза, доказана ангиографски чрез компютъризирана количествена коронарна ангиография (computerized quantitative coronary angiography-QCA).

В първото проучване<sup>1</sup>, ефектът на лечението с MEVACOR 20 до 80 mg на ден беше проучен при 331 пациента със серумни нива на общия холестерол 220-300 mg/dL (5.70-7.77 mmol/L). MEVACOR значително забави прогресията на атеросклеротичните лезии и намали броя на пациентите с нови лезии.

Във второто проучване<sup>2</sup>, ефектът на лечението с MEVACOR 40 mg два пъти дневно беше изследван при 270 пациента със серумни нива на общия холестерол 190-295 mg/dL (4.92-7.64 mmol/L). Чрез компютъризирана количествена коронарна ангиография (QCA), нямаше значителна разлика в двете групи по отношение на промяната на процента на стеноза за всички лезии (първичен краен резултат- primary endpoint). Обаче, ангиограмите бяха оценявани също така от експерти ангиографисти, които формираха становище-консенсус за цялостните ангиографски промени – глобален скор на промените (the Global Change Score), вторичен краен резултат(secondary endpoint). Чрез този метод, MEVACOR значително забави прогресията на цялостното заболяване и удвои броя на пациентите, които имаха обратно развитие на лезиите.

В третото проучване<sup>3</sup>, ефектът на комбинираната терапия с MEVACOR и colestipol беше изследвана при 98 пациента с фамилна анамнеза за преждевременно съдово заболяване, с нива на аполипопротеин В >125 mg/dL и средни стойности на общия холестерол 270 mg/dL (6.99 mmol/L). MEVACOR и colestipol значително намалиха честотата на прогресия и увеличиха честотата на регресия на коронарните лезии.

Ефектът на lovastatin върху прогресията на атеросклерозата на коронарните артерии беше подкрепен с подобни наблюдения в други съдови системи. В проучването Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study (ACAPS), ефектът на терапията с lovastatin върху каротидната атеросклероза беше оценен чрез двуизмерна ехография при пациенти с ранни, асимптоматични каротидни лезии, със средни нива на общия холестерол 235 mg/dL (6.1 mmol/L) и без диагностицирана исхемична болест в началото преди започване на лечението. В това двойно-сляпо, контролирано, клинично проучване 919 пациента бяха рандомизирани в 2 x 2 фактологично оформен дизайн на плацебо, lovastatin 10-40 mg дневно и/или warfarin. Ехографиите на каротидната стена бяха използвани за определяне на промените при отделните пациенти спрямо изходните нива за три години в средната част на максималната интимално-медиална плътност при 12 измервани сегмента. Имаше значителна регресия на каротидните лезии при пациенти, получаващи lovastatin самостоятелно в сравнение с тези на

<sup>1</sup> Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAAT)

<sup>2</sup> Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)

<sup>3</sup> Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)



плацебо. В групата на lovastatin имаше 64% намалаване броя на пациентите с големи сърдечно-съдови инциденти (1.1% vs 3.0%,  $p=0.04$ ) и 88% намаляване на общата смъртност (0.2% vs 1.7%,  $p=0.02$ ) относно плацебо групата.

Клинични изпитвания при деца (от 10 до 17 годишна възраст)

*Ефикасност на lovastatin при младежи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

В едно двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, 132 момчета от 10 до 17 годишна възраст (средна възраст 12.7 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ), са били разпределени да получават lovastatin ( $n=67$ ) или плацебо ( $n=65$ ) в продължение на 48 седмици. За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 189 и 500 mg/dL и поне един родител с ниво на LDL-C >189 mg/dL. Средното ниво на LDL-C е било 253.1 mg/dL (граници: 171-379 mg/dL) в групата приемала MEVACOR, сравнено с 248.2 mg/dL (граници: 158.5-413.5 mg/dL) при групата приемала плацебо. Дозата на lovastatin (веднъж дневно, приемана вечер) е била 10 mg през първите 8 седмици, 20 mg през вторите 8 седмици и 40 mg след това.

MEVACOR значително е намалил плазмените нива на общия-C, LDL-C, и аполипопротеин В.

Достигнало се е до средна стойност на LDL-C 190.9 mg/dL (граници: 108-336 mg/mL) при групата приемала MEVACOR, сравнено с 244.8 mg/dL (граници: 135-404 mg/mL) при групата приемала плацебо.

MEVACOR е намалил средното ниво на общия-C с 19.3% (плацебо: 1.1%), средното ниво на LDL-C с 24.2% (плацебо: 1.4%), средните нива на аполипопротеин В с 21% (плацебо: 4.4%), средните нива на триглицеридите с 1.9% (плацебо 1.4%) и е увеличил средния HDL с 1.1% (плацебо: 2.2% намаление от първоначалния)

*Ефикасност на Lovastatin при девойки след първата им менструация, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.*

В едно двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, 54 момичета на възраст от 10 до 17 години, които са били поне една година след първата им менструация, с ХеФХ, са били разпределени да получават lovastatin ( $n=35$ ) или плацебо ( $n=19$ ) в продължение на 24 седмици. За включване в проучването се е изисквало първоначално ниво на LDL-C между 160-400 mg/dL и анамнеза на родителите за фамилна хиперхолестеролемия. Средното ниво на LDL-C е било 218.3 mg/dL (граници: 136.3-363.7 mg/dL) при групата приемала MEVACOR, сравнено с 198.8 mg/dL (граници: 151.1-283.1 mg/dL) при групата приемала плацебо. Дозата на lovastatin (веднъж дневно, приемана вечер) е била 20 mg през първите 4 седмици и 40 mg след това.

MEVACOR значително е намалил плазмените нива на общия-C, LDL-C, и аполипопротеин В.

Достигнало се е до средна стойност на LDL-C 154.5 mg/dL (граница: 82-286 mg/mL) при групата приемала MEVACOR, сравнено с 203.5 mg/dL (граница: 135-304 mg/mL) при групата приемала плацебо.

MEVACOR е намалил средното ниво на общия-C с 22.4% (плацебо: 3.6% увеличение от първоначалния), средното ниво на LDL-C с 29.2% (плацебо: 2.5% увеличение от първоначалния), средните нива на аполипопротеин В с 24.4% (плацебо: 6.4% увеличение от основния), средните нива на триглицеридите с 22.7% (плацебо 3.0%) и е увеличил средния HDL с 2.4% (плацебо: 4.8%)

Безопасността и ефикасността на дози надвишаващи 40 mg дневно не е била проучена при деца. В дългосрочен план ефикасността от лечението с lovastatin в детска възраст, за намаляване заболяемостта и смъртността в зряла възраст, не е била установена.

## 5.2 Фармакокинетични свойства



Lovastatin е лактон, който се хидролизира *in vivo* до съответния  $\beta$ -хидроксиацид, мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Инхибицията на HMG-CoA редуктазата е базата за оценка на фармакокинетичните проучвания на метаболитите на  $\beta$ -хидроксиацида (активни инхибитори) и, следващи базова хидролиза, активни плюс латентни инхибитори (общи инхибитори) в плазмата след приема на lovastatin.

След орална доза  $^{14}\text{C}$ -белязан lovastatin при мъже, 10% от дозата беше отделена в урината и 83% в изпражненията. Последните показват абсорбираните в жлъчката лекарствени еквиваленти, така както и неабсорбираното лекарство. Абсорбцията на lovastatin, оценена относително към интравенозна доза, приложена при всяка от четирите изследвани животински вида, възлизаше средно на около 30% от оралната доза. Проучванията при кучета показаха, че наличието на абсорбирано лекарство в общото кръвообръщение беше ограничено от значително първоначално извличане в черния дроб, първичното място на действие, с последващо отделяне на еквиваленти от лекарството в жлъчката. В проучване с прилагана еднократна доза при пациенти с хиперхолестеролемия, беше установено, че по-малко от 5% от оралната доза lovastatin е достигнала общото кръвообръщение като активен инхибитор. Както lovastatin, така и неговият метаболит  $\beta$ -хидроксиацид са свързани (>95%) с плазмените протеини в човешкото тяло. Изпитванията при животни демонстрират, че lovastatin преминава кравно-мозъчната и плацентарната бариери.

Основните активни метаболити на lovastatin в човешката плазма са  $\beta$ -hydroxyacid, и неговите 6' - hydroxy, 6' - hydroxymethyl, и 6' - exomethylene, деривати. Пиковите плазмени концентрации на активните и общи инхибитори бяха постигнати в рамките на 2 до 4 часа от приема на дозата. Плазмените концентрации на инхибиторите се увеличиха успоредно с увеличаване на дозата на lovastatin до 120 mg. При еднократен дневен режим на дозиране, плазмените концентрации на общите инхибитори за дозовия интервал достигнаха равновесно ниво между втория и третия ден от терапията и надвишиха средно около 1.5 пъти тези след еднократна доза. Когато lovastatin беше даден на гладно, плазмените концентрации на активните и общите инхибитори бяха средно около 2/3 от тези при прием на lovastatin непосредствено след стандартно хранене.

При проучвания на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 10-30 mL/min), плазмените концентрации на общите инхибитори след единична доза lovastatin бяха приблизително два пъти по-високи от тези при здрави доброволци.

Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, cyclosporine увеличава AUC на киселината lovastatin, вероятно до голяма степен чрез потискане на CYP3A4.

Рискът от миопатия се увеличава при високи плазмени нива на HMG-CoA редуктаза – инхибитарната активност. HMG-CoA редуктаза – инхибитарната активност може да се повиши от мощните инхибитори на CYP3A4 и да се увеличи риска от миопатия (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Миопатия/рабдомиолиза и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Оралната доза LD<sub>50</sub> на lovastatin при мишки е 20 g/kg.

Не са наблюдавани доказателства за туморогенен ефект при 24-месечно проучване при плъхове, получаващи дози до 180 mg/kg/дневно (157 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора (MRHD) считана за 80 mg при човек с тегло 70 kg).





В 21-месечно проучване за карциногенност при мишки беше наблюдавано статистически значимо ( $p < 0.05$ ) увеличаване на честотата на спонтанните хепатоцелуларни карциноми и аденоми, при дози от 500 mg/kg/дневно lovastatin (приблизително 437 пъти надвишаващи MRHD). Не са наблюдавани подобни промени при плъхове. Тези промени не са наблюдавани при мишки, на които са давани дози от 20 и 100 mg/kg/дневно (18 и 90 пъти надвишаващи MRHD, съответно).

В добавка, беше наблюдавано увеличение на честотата на нежлезните мукозни папиломи на стомаха при мишки, приемащи 100 и 500 mg/kg/дневно (приблизително 90 и 450 пъти надвишаващи MRHD, съответно); не е наблюдавано подобно увеличение при дози от 20 mg/kg/дневно. Жлезната мукоза не беше засегната. (Човешкият стомах съдържа само жлезна мукоза).

Не бяха наблюдавани доказателства за мутагенност при тест за микробна мутагенност с използване на мутантни щамове *Salmonella typhimurium* с или без активиране на чернодробния метаболизъм при плъх или мишка. В добавка, не бе забелязано доказателство за увреждане на генетичния материал при *in vitro* тест за алкална елюция с използване на хепатоцити от плъх и мишка, при проучване за мутации с V-79 спрямо гръдни клетки, при *in vitro* тест за хромозомни аберации с овариални клетки на китайски хамстер (CHO), или при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на мишка. Тези данни показват, че ефектът, наблюдаван при изследвания с мишки не представлява първичен карциногенен ефект на лекарството.

При плъхове, лечението по време на бременност с lovastatin в дози от 80 и 400 mg/kg/дневно (10- и 52-пъти надвишаващи максималната препоръчвана терапевтична доза базирана на mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност) показва, че намалява феталните плазмени нива на mevalonate. Изпитвания върху развитието на мишки и плъхове с дневни орални дози от 80 mg/kg/дневно (5- и 10-пъти, съответно, надвишаващи максималната препоръчвана терапевтична доза, базирана на mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност) нямаха ефект върху честотата на конгениталните малформации. Скелетните малформации, наблюдавани при ембриони на плъхове след прием на 800 mg/kg/дневно (103 пъти надвишаващи максималната терапевтична доза, базирана на mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност) бяха показани като последиствия на токсичност по време на бременността (предностомашни лезии, свързани със загуба на телло по време на бременността), особено при гризачи и са твърде малко вероятни да се дължат на директен ефект върху развитието на фетуса.

Не бяха наблюдавани ефекти върху репродуктивната способност, свързани с лекарството при проучванията с плъхове. Lovastatin се отделя в млякото на плъхове.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

<u>MEVACOR 20 mg mg/tab</u>		<u>MEVACOR 40 mg mg/tab</u>	
Lactose hydrous	149 mg/t	Lactose hydrous	129 mg/t
NF, BP, EP		NF, BP, EP	
pregelatinized Starch	27 mg/t	Pregelatinized Starch	27 mg/t
NF, BP, EP		NF, BP, EP	
Microcrystalline Cellulose	10 mg/t	Microcrystalline Cellulose	10 mg/t
NF, BP		NF, BP	
Magnesium stearate	1,0 mg/t	Magnesium stearate	1,0 mg/t
NF, BP, EP		NF, BP, EP	
Butylated hydroxyanisole	0,04	Butylated hydroxyanisole	0,04 mg/t
mg/t NF, BP		NF, BP	
FD & C blue #2 aluminum lake	0,1	FD & C blue 2 aluminum lake	0,050
mg/t		mg/t	



**6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма

**6.3 Срок на годност**

36 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

MEVACOR се съхранява в добре затворени и непропускащи светлина опаковки. Да се съхранява при температура под 30° С. MEVACOR и всички лекарства се съхраняват на място недостъпно за деца.

**6.5 Вид Данни за опаковката**

MEVACOR се предлага в алуминиеви блистери, опаковани в картонена кутия, в следните количества в една опаковка: 2 блистера x 14 таблетки (28), 1 блистер x 14 таблетки (14) и в концентрации от 20 mg и 40mg.

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма

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

MSD IDEA INC.,  
Глатбруг - Швейцария

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

20010035

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

04.04.1996г. (03.01.2001г.)

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Месец юли 2005 година.

