SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. Názov lieku

MEDOSTATIN 20 mg

MEDOSTATIN 40 mg

tablety

1. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

MEDOSTATIN 20 mg: Jedna tableta obsahuje 20 mg lovastatínu.

MEDOSTATIN 40 mg: Jedna tableta obsahuje 40 mg lovastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza, disperzne sušená

Jedna tableta MEDOSTATINU 20 mg obsahuje 146 mg disperzne sušenej laktózy.

Jedna tableta MEDOSTATINU 40 mg obsahuje 126 mg disperzne sušenej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. Lieková forma

Tableta.

MEDOSTATIN 20 mg: svetlomodré okrúhle ploché tablety s priemerom 8 mm, s deliacou ryhou na jednej strane.

MEDOSTATIN 40 mg: biele okrúhle ploché tablety s priemerom 8 mm, s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

1. Klinické údaje
   1. Terapeutické indikácie

MEDOSTATIN sa používa na zníženie zvýšenej hladiny celkového a LDL cholesterolu u dospelých pacientov, ak je odpoveď organizmu na diétne obmedzenia v príjme saturovaných tukov a cholesterolu a na iné nefarmakologické postupy nedostatočná. Ako špecifický inhibítor HMG-CoA-reduktázy, má rozhodujúci význam pri syntéze cholesterolu a súčasne indukuje tvorbu receptorov vychytávajúcich cholesterol v bunkách.

Je indikovaný:

* u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (hyperlipoproteinémia typu IIa a IIb), vyvolanou zvýšenými hladinami celkového a LDL cholesterolu,
* u pacientov s ischemickou chorobou srdca a hypercholesterolémiou (hladiny cholesterolu v plazme ≥ 5,5 mmol/l),
* na zníženie rizika vzniku infarktu myokardu pri revaskularizačných výkonoch na srdci
* na zníženie zvýšených hladín LDL cholesterolu u pacientov s kombinovanou hypercholesterolémiou a hypertriglyceridémiou.

Ďalej je indikovaný u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ako doplnkový prostriedok pri diétnych postupoch a ďalších problémoch týkajúcich sa diétneho režimu, najmä v prípadoch, ak odpoveď organizmu nie je efektívna.

* 1. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti pred začatím liečby lovastatínom musia dodržiavať nízkocholesterolovú štandardnú diétu a počas liečby musia v diétnom režime pokračovať. MEDOSTATIN sa môže podávať spolu s jedlom.

Odporúčaná počiatočná dávka je 20 mg jedenkrát denne podávaná s večerným jedlom.

U pacientov s veľmi vysokou hladinou cholesterolu (viac ako 300 mg/100 ml) počiatočná dávka môže byť 40 mg/denne. Odporúčané dávkovacie rozpätie je od 20 do 80 mg denne v jednej alebo rozdelených dávkach. Maximálna odporúčaná denná dávka je 80 mg. Dávka sa upravuje podľa odpovede pacienta. Zmeny dávkovania sa môžu upraviť v intervale 4 týždňov a viac.

Imunosupresívne lieky môžu v kombinácii s liekom MEDOSTATIN vyvolať myalgiu. Opatrnosť sa odporúča aj pri užívaní antikoagulancií kumarínového typu, aj keď inkompatibilita nebola preukázaná. V týchto prípadoch sa odporúča maximálna denná dávka 20 mg.

Počas liečby liekom MEDOSTATIN sa hladina cholesterolu musí periodicky monitorovať.

Ak hladina cholesterolu poklesne pod cieľovú hodnotu, môže sa uvažovať o znížení dávky.

Predbežné skúsenosti potvrdzujú, že účinnosť lovastatínu na pokles cholesterolu a adsorbentov žlčových kyselín, cholestyramínu, sa pri súbežnej liečbe sčítavajú.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lovastatínu u detí nebola doteraz stanovená. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v časti 4.8 a 5.1, ale nie je možné odporučiť dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná zmena dávkovania, pretože vylučovanie lovastatínu obličkami je nízke. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa zvyšovanie dávky nad 20 mg/deň musí starostlivo zvažovať.

* 1. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútne ochorenie pečene alebo nevysvetliteľné pretrvávanie zvýšenia sérových hladín transamináz.

Gravidita a dojčenie.

* 1. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Pred začiatkom liečby liekom MEDOSTATIN je nevyhnutné pokúsiť sa u obéznych pacientov alebo pacientov liečených na iné sprievodné zdravotné problémy (napr. diabetes mellitus, hypotyreóza, a pod.), upraviť ich hypercholesterolémiu zodpovedajúcou diétou, cvičením za účelom redukcie telesnej hmotnosti.

Porucha funkcie pečene

Počas liečby lovastatínom je potrebné vykonávať pečeňové testy napr. sérové transaminázy, vrátane ALT (SGPT) sa musia monitorovať pred začatím liečby a potom každých 6 týždňov počas prvých troch mesiacov, každých osem týždňov do konca prvého roka a potom v šesťmesačných intervaloch. Zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých sa zvýšila aktivita sérových transamináz. U týchto pacientov merania opakujeme častejšie. Ak hladiny transamináz majú stúpajúcu tendenciu a ak vzrástli trojnásobne nad hornú hranicu normy a pretrvávajú, podávanie lieku sa musí prerušiť. Liek môžu s určitou opatrnosťou užívať pacienti, ktorí pijú väčšie množstvá alkoholu alebo pacienti, ktorí mali v minulosti ochorenia pečene. Akútne ochorenie pečene alebo nevysvetliteľné zvýšenie transamináz sú kontraindikáciou na použitie lovastatínu.

Kostrové svalstvo

Pri terapii lovastatínom sa môžu prejavovať bolesti svalov. U pacientov liečených lovastatínom bežne vidíme prechodné mierne zvýšenie hladiny kreatinínfosfokinázy. Len u 0,5 % pacientov sa prejaví myopatia (bolesti svalov alebo svalová slabosť spojená so zvýšenou hladinou kreatinínfosfokinázy (CPK)). O myopatii možno uvažovať u pacientov s difúznymi bolesťami svalov, svalovou citlivosťou a slabosťou alebo výrazne zvýšenou hladinou CPK. Pacientom sa musí odporúčať okamžité ohlásenie nevysvetliteľných bolestí svalov, svalovej citlivosti alebo slabosti, predovšetkým, ak sú sprevádzané malátnosťou alebo horúčkou. Terapia lovastatínom sa musí prerušiť ak sa objaví výrazné zvýšenie hladiny kreatinínfosfokinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia alebo je na ňu podozrenie.

Myopatia (vrátane rabdomyolýzy) sa rozvinula väčšinou u tých pacientov, ktorí sa počas užívania lovastatínu súbežne liečili imunosupresívnymi liekmi, gemfibrozilom alebo niacínom. Kombinovanú liečbu lovastatínom spolu s fibrátmi alebo s niacínom nie je vhodné používať, v prípade používania treba zvážiť prínos oproti riziku. Kombinácia fibrátov alebo niacínu s nízkymi dávkami lovastatínu sa použila bez myopatie v malých, krátkodobých klinických štúdiách so zaisteným starostlivým monitorovaním pacienta. U pacientov po transplantácii srdca, ktorí užívali cyklosporín súbežne s 20 mg lovastatínu denne, priemerná hladina aktívnych metabolitov lovastatínu stúpla približne štvornásobne od očakávanej hladiny. Vzhľadom na zrejmý vzťah medzi zvýšenou hladinou aktívnych metabolitov lovastatínu a myopatie, u pacientov užívajúcich imunosupresíva, fibráty alebo niacín nesmie denná dávka lovastatínu presiahnuť 20 mg.

Aj pri tomto dávkovaní sa musí u pacientov liečených imunosupresívami užívanie lovastatínu starostlivo zvážiť a monitorovať prínos oproti riziku.

MEDOSTATIN sa nesmie podávať súbežne so systémovou formou kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je systémové podávanie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má sa liečba statínmi prerušiť počas celej doby trvania liečby kyselinou fusidovou. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú v kombinácii so statínmi (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby ihneď vyhľadal lekársku pomoc, pokiaľ sa u neho objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi môže byť opäť obnovená sedem dní po podaní poslednej dávky kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebné dlhodobé podávanie systémovej kyseliny fusidovej, napr. pri liečbe závažných infekcií, má sa súbežné podávanie lieku MEDOSTATIN s kyselinou fusidovou posúdiť individuálne a pod starostlivým lekárskym dohľadom.

Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM)

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie, horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť terapiu statínmi.

Pediatrická populácia

V obmedzenom množstve kontrolovaných štúdií (pozri časť 4.8 a 5.1) nebol zistený akýkoľvek detegovateľný účinok na rast a pohlavné dozrievanie dospievajúcich chlapcov alebo na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Dospievajúcim dievčatám treba počas doby liečby lovastatínom odporučiť vhodnú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.3 a 4.6). Lovastatín doteraz nebol adekvátne študovaný u predpubertálnych detí a pre-menarcheálnych dievčat, a ani u pacientov mladších ako 10 rokov.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

* 1. Liekové a iné interakcie

Imunosupresívne lieky, gemfibrozil, niacín, erytromycín: pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní – Kostrové svalstvo“.

Myopatie spôsobené liekovými interakciami

Výskyt a závažnosť myopatie sa zvyšuje súbežným podávaním inhibítora HMG-CoA-reduktázy s liekmi, ktoré môžu spôsobovať myopatiu, ak sa podávajú samostatne ako napr. gemfibrozil a ďalšie fibráty, niacín v hypolipidemických dávkach.

Kumarínové antikoagulanciá

Lovastatín mierne predlžuje protrombínový čas u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá. U týchto pacientov sa musí stanoviť protrombínový čas pred liečbou a dostatočne často monitorovať počas liečby, aby sme sa uistili, že neprichádza k výraznému ovplyvneniu protrombínového času. Ak sa dávka lovastatínu zmení, znovu je potrebné urobiť rovnaké postupy.

Kyselina fusidová

Pri súbežnom podávaní kyseliny fusidovej (vo všetkých liekových formách) a statínov môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či sa jedná o farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oba) nie je doteraz známy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu.

Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou nevyhnutná, má sa liečba lovastatínom prerušiť po celú dobu trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

* 1. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie ukázali, že 40-krát vyššia plazmatická hladina ako je odporúčaná u ľudí, podávaná myšiam a potkanom vyvolala kostné malformácie. Ak sa liek podával myšiam, potkanom a králikom v nižšej dávke (3-až 8-násobnej bežnej ľudskej dávky), žiadne malformácie plodov sa neobjavili. Zriedkavé sú prípady kongenitálnych abnormalít objavujúcich sa po intrauterinnom podaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy. Je známy prípad závažných telesných kongenitálnych deformít, tracheoezofageálnej fistuly a análnej atrézie (Vaterova asociácia) u dieťaťa narodeného žene, ktorá užívala lovastatín a dextroamfetamín sulfát počas prvého trimestra gravidity.

Lovastatín sa môže podávať ženám v reprodukčnom veku, len ak je u týchto pacientok gravidita vysoko nepravdepodobná a sú informované o potenciálnom riziku. Ak žena počas liečby lovastatínom otehotnie, je nutné liek okamžite vysadiť a pacientka musí byť informovaná o možných rizikách účinku na plod.

Dojčenie

Nie je známe, či je lovastatín vylučovaný do materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov na dojčené deti, ženy užívajúce lovastatín musia prestať dojčiť.

* 1. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MEDOSTATIN nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

* 1. Nežiaduce účinky

Lovastatín sa všeobecne dobre toleruje. Nežiaduce reakcie sú zvyčajne mierne a prechodné.

Najčastejšie nežiaduce účinky, objavujúce sa s frekvenciou vyššou ako 1 % sú:

Poruchy gastrointestinálneho traktu

obstipácia, dyspepsia, nadúvanie, bolesti/kŕče brucha, pálenie záhy, vracanie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

kŕče svalov, myalgia

Poruchy nervového systému

závraty, bolesti hlavy

Poruchy kože a podkožného tkaniva

sčervenanie, svrbenie

Poruchy oka

rozmazané videnie

Poruchy metabolizmu a výživy

poruchy chuti

Ostatné klinické nežiaduce účinky, ktoré sú asi alebo určite spôsobené liekom a vyskytujú sa veľmi zriedkavo (< 0,01 % prípadov) sú:

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

bolesti hrudníka

Poruchy gastrointestinálneho traktu

regurgitácia kyseliny, sucho v ústach, vracanie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

bolesti nôh, bolesti ramena, bolesti kĺbov

Neznáma frekvencia: nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)

Poruchy nervového systému

nespavosť, parestézia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

alopécia, svrbenie

Poruchy oka

dráždenie očí

Súčasná liečba

Ak sa lovastatín podáva súbežne s inými hypolipidemikami (gemfibrozil, probucol a iné) alebo s imunosupresívami je zvýšené riziko vzniku myopatie (pozri časť 4.4).

Uvedené nežiaduce účinky sú známe pri liečbe liekmi z tejto liekovej skupiny. Nie všetky nižšie uvedené nežiaduce účinky však súvisia s liečbou lovastatínom.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

svalové kŕče, bolesti svalov, myopatia, rabdomyolýza, bolesti kĺbov

Poruchy nervového systému

dysfunkcie určitých kraniálnych nervov (zahŕňajú poruchy chuti, poškodenie extra-okulárnej pohyblivosti, tvárové parestézie), tras, závraty, vertigo, strata pamäte, periférne neuropatie, periférne nervové ochrnutie, strach, depresie, nespavosť

Hypersenzitívne reakcie

zrejmý hypersenzitívny syndróm sa vyskytuje zriedkavo a zahŕňa jednu alebo viac z nasledujúcich charakteristík: anafylaxia, angioedém, lupus erythematosus, reumatická bolesť svalov, vaskulitídy, purpura, trombocytopénia, leukopénia, hemolytická anémia, pozitivita ANA, zvýšenie ESR, eozinofília, artritída, artralgia, urtikária, asténia, fotosenzitivita, horúčka, prechladnutie, sčervenanie, malátnosť, dyspnoe, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

pankreatitída, hepatitída vrátane chronickej a akútnej hepatitídy, cholestatická žltačka, tukové zmeny v pečeni, zriedkavo cirhóza, fulminantná pečeňová nekróza a hepatóm, nechutenstvo a vracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva

alopécia, svrbenie. Sú známe rôzne kožné zmeny (napr. noduly, zmeny farby, suchosť kože/slizničných membrán, zmeny vlasov/nechtov)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

gynekomastia, strata libida, erektilná dysfunkcia

Poruchy oka

progresia katarakty (opacity šošovky), oftalmoplégia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

zvýšenie hladín transamináz, alkalickej fosfatázy, gama-glutaryl transpeptidázy a bilirubínu, poruchy funkcie štítnej žľazy

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

* poruchy spánku, vrátane insomnie a nočných môr
* strata pamäti
* sexuálna dysfunkcia
* depresia
* výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4)
* diabetes mellitus: Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lovastatínu (10, 20 a 40 mg denne) bola hodnotená v kontrolovaných klinických skúšaniach u 100 detí vo veku od 10 do 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou počas 48 týždňov u dospievajúcich chlapcov a počas 24 týždňov u dievčat, u ktorých prebehlo menarche najmenej pred rokom. V tejto populácii sa neskúmali dávky vyššie ako 40 mg.

Bezpečnostný profil lovastatínu zistený z týchto obmedzených kontrolovaných štúdií je vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu lovastatínu u dospelých; s výnimkou štatisticky významného zníženia hladín LH u dospievajúcich dievčat liečených lovastatínom.

Nebol zistený účinok na pohlavné dozrievanie u dospievajúcich chlapcov alebo na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. Predávkovanie

Päť dobrovoľníkov (mužov) dostalo 200 mg lovastatínu v jednej dávke bez klinicky signifikantných nežiaducich vplyvov. Je známych niekoľko prípadov náhodného predávkovania. Pacienti nemali žiadne osobitné príznaky a všetci sa uzdravili bez následkov. Maximálna užitá dávka bola 5 – 6 g.

Nie je známe, či sa lovastatín a jeho metabolity dajú odstrániť hemodialýzou.

1. Farmakologické vlastnosti
   1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy

ATC kód: C10AA02

Lovastatín je liečivo znižujúce hladinu cholesterolu, je izolovaný z druhu *Aspergillus terreus*. Po perorálnom podaní, v podobe inaktívneho laktónu je hydrolyzovaný na odpovedajúcu beta-hydroxy kyslú formu. To je hlavný metabolit a inhibítor 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A (HMG-CoA) reduktázy.

Tento enzým katalyzuje premenu HMG-CoA na mevalonát, ktorý ovplyvňuje rýchlosť biosyntézy cholesterolu.

Ukázalo sa, že lovastatín redukuje aj normálnu aj zvýšenú hladinu LDL cholesterolu. LDL je tvorený z VLDL a je katabolizovaný predovšetkým vďaka vysokej afinite LDL receptorov. Mechanizmus znižovania hladiny LDL lovastatínom môže zahŕňať obidva procesy: redukciu koncentrácie VLDL cholesterolu a indukciu LDL receptorov, čo vedie ku zníženiu produkcie alebo zvýšeniu katabolizmu LDL cholesterolu. Počas liečby lovastatínom tiež podstatne klesá apolipoproteín B. Pretože každá častica LDL obsahuje jednu molekulu apolipoproteínu B a malé množstvo apolipoproteínu B sa nachádza aj v iných lipoproteínoch, výsledkom je, že lovastatín nespôsobuje len stratu cholesterolu z LDL, ale tiež znižuje koncentráciu cirkulujúcich LDL častíc. Okrem toho lovastatín môže tiež zvýšiť kolísavé množstvo HDL cholesterolu a mierne redukovať VLDL cholesterol a plazmatické triglyceridy. Vplyv lovastatínu na Lp (A), fibrinogén a určité iné nezávislé biochemické rizikové markery koronárneho srdcového ochorenia nie je známy.

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii bolo 132 chlapcov vo veku od 10 do 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (východiskové hladiny LDL-C 189 – 500 mg/dl) randomizovaných do skupiny užívajúcej počas 48 týždňov lovastatín (n = 67) alebo placebo (n = 65). Lovastatín bol podávaný jedenkrát denne večer v dávke 10 mg počas prvých 8 týždňov, 20 mg počas nasledujúcich 8 týždňov a potom v dávke 40 mg. Lovastatín štatisticky významne znížil priemernú hodnotu východiskového celkového cholesterolu o 19,3 %, priemernú hodnotu LDL-C o 24,2 % a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 21 %.

Podobné to bolo v ďalšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 54 aspoň jeden rok post-menarcheálnych dievčat vo veku od 10 do 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (východiskové hladiny LDL-C 160 – 400 mg/dl) randomizovaných do skupiny užívajúcej počas 24 týždňov lovastatín (n = 35) alebo placebo (n = 19). Lovastatín bol podávaný jedenkrát denne večer v dávke 20 mg počas prvých 4 týždňov a potom v dávke 40 mg. Lovastatín štatisticky významne znížil priemernú hodnotu východiskového celkového cholesterolu o 22,4 %, priemernú hodnotu LDL-C o 29,2 %, priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 24,4 % a priemernú hodnotu triglyceridov o 22,7 %.

Bezpečnosť a účinnosť dávok nad 40 mg denne nebola u detí sledovaná. Dlhodobá účinnosť liečby lovastatínom v detstve s cieľom znížiť morbiditu a mortalitu v dospelosti nebola stanovená.

* 1. Farmakokinetické vlastnosti

Lovastatín je laktón, ktorý sa *in vivo* rýchlo hydrolyzuje na odpovedajúcu beta-hydroxykyselinu, možný inhibítor HMG-CoA-reduktázy.

Pri sledovaní perorálne podaného označeného 14C lovastatínu ľuďom, sa 10 % dávky vylúči močom a 83 % stolicou. Neskôr, následkom absorpcie rádioaktívne označených liekových ekvivalentov vylúčených žlčou (lovastatín + 14C metabolity) dochádza o 2 hodiny k vrcholu a rýchlemu poklesu na asi 10 % vrcholovej hodnoty do 24 hodín po podaní. Absorpcia lovastatínu odvodená podľa intravenóznej porovnávacej dávky podávanej každému zo štyroch zvieracích druhov je okolo 30 % perorálnej dávky. V pokusoch so zvieratami, po perorálnom podaní mal lovastatín vysokú selektivitu a koncentrovanie v pečeni, kde dosahoval podstatne vyššie hodnoty ako v iných tkanivách. Lovastatín prechádza výrazne predovšetkým pečeňou v mieste jeho primárneho pôsobenia s následnou sekréciou liekových ekvivalentov do žlče. Následkom výraznej pečeňovej extrakcie lovastatínu, dostupnosť lieku v cirkulácii je nízka a rôznorodá.

V štúdii s jednotlivou dávkou u štyroch hypercholesterolemických pacientov sa zistilo, že menej ako 5 % perorálne podaného lovastatínu dosiahne cirkuláciu ako aktívny inhibítor. V štúdii, pri ktorej sa podávali tablety lovastatínu, bol variačný koeficient, založený na interpersonálnej variabilite, približne 40 % AUC celkovej inhibičnej aktivity v obehu.

Obidve molekuly, lovastatín aj jeho metabolit beta-hydroxy-kyselina majú vysokú väzbovú afinitu na ľudské plazmatické proteíny (viac ako 95 %). Štúdie na zvieratách ukázali, že lovastatín prechádza hematoencefalickou aj placentárnou bariérou.

Hlavné aktívne metabolity nachádzajúce sa v ľudskej plazme sú beta-hydroxy kyselina lovastatínu a jeho 6-hydroxy derivát a dva ďalšie metabolity. Vrchol plazmatickej koncentrácie obidvoch účinných a všetkých inhibítorov sa dosiahne medzi 2 a 4 hodinou od podania. Zatiaľ čo odporúčaná terapeutická dávka je 20 – 80 mg denne, linearita inhibičnej aktivity v obehu sa zistila štúdiou jednotlivej dávky podávaného lovastatínu v dávke od 60 do 120 mg. Pri podávaní raz denne sa stály stav plazmatickej koncentrácie všetkých inhibítorov dosiahne medzi druhým a tretím dňom podávania. Ak sa lovastatín užíval nalačno, plazmatické koncentrácie všetkých inhibítorov sú priemerne dvoj-trojnásobne vyššie ako tie, ktoré sa zistili po podaní lovastatínu hneď po štandardne podávanom jedle.

U pacientov so závažnou obličkovou nedostatočnosťou bola plazmatická koncentrácia všetkých inhibítorov po jednotlivej dávke lovastatínu približne dvojnásobne vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov.

* 1. Predklinické údaje o bezpečnosti

V 21-mesačnej štúdii na karcinogenitu u myší v dávke 500 mg/kg/deň štatisticky signifikantne vzrástla incidencia hepatocelulárneho karcinómu a adenómov u obidvoch pohlaví. Týmto dávkovaním sa dosiahnu 3 až 4-krát vyššie celkové hladiny lieku, ako sú hladiny u ľudí po podaní najvyššej odporúčanej dávky. Pri podávaní 20 a 100 mg/kg/deň, teda dávky pri ktorej sa dosahuje expozícia 0,3- až 2-krát vyššia ako pri podávaní 80 mg/denne sa u ľudí nepozoroval výskyt tumorov. Štatisticky významné zvýšenie pľúcnych adenómov sa pozorovalo u samičiek pri podávaní približne štvornásobnej ľudskej dávky.

Pozorovala sa zvýšená incidencia vzniku papilómov v neglandulárnej mukóze žalúdka myší pri 1- až 2-násobne vyššej expozícii voči ľudskej. Glandulárna mukóza nebola postihnutá.

V 24-mesačnej štúdii karcinogenity u králikov bol pozitívny vplyv na hepatocelulárny karcinóm u samcov po expozícii 2- až 7-krát vyššej ako u ľudí (expozícia 80 mg/deň).

Nepozorovala sa mutagenita pri mikrobiálnom teste mutagenity za použitia mutantných kmeňov *Salmonella typhimurium* s ich metabolickou aktiváciou myšacou alebo potkaňou pečeňou alebo bez nej. Ďalej sa nepozorovalo poškodenie genetického materiálu v *in vitro* alkalickej reakcii použitím hepatocytov potkanov alebo myší, ani pri pokročilých mutačných štúdiách na cicavčích bunkách V-79, *in vitro* chromozomálnych aberačných štúdiách na CHO bunkách alebo pri *in vivo* chromozomálnom aberačnom teste na kostnej dreni u myší.

Liek spôsoboval testikulárnu atrofiu, znižoval spermatogenézu, spermatocytovú degeneráciu u psov začínajúcich pri dávkach 20 mg/kg/deň. Podobné nálezy sú známe aj u iných liekov tejto skupiny. V štúdiách s lovastatínom na králikoch sa nepozoroval žiaden vplyv na fertilitu.

Ukázalo sa, že 40-krát vyššia plazmatická hladina ako u človeka podávaná myšiam a potkanom vyvolala kostné malformácie. Ak sa liek podával myšiam, potkanom a králikom v nižšej dávke (3- až 8-násobnej bežnej ľudskej dávky), neobjavili sa žiadne malformácie plodov.

1. Farmaceutické informácie
   1. Zoznam pomocných látok

MEDOSTATIN 20 mg:

laktóza, disperzne sušená

predželatinovaný kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

butylhydroxyanizol

stearát horečnatý

indigokarmín (E 132)

MEDOSTATIN 40 mg:

laktóza, disperzne sušená

predželatinovaný kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

butylhydroxyanizol

stearát horečnatý

* 1. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

* 1. Čas použiteľnosti

3 roky

* 1. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

* 1. Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/Al), papierová škatuľka

Veľkosť balenia: 10, 30 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii

MEDOCHEMIE Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Str.

3011 Limassol

Cyprus

1. Registračné číslA

MEDOSTATIN 20 mg: 31/0390/00-S

MEDOSTATIN 40 mg: 31/0409/06-S

1. Dátum PRVEJ registrácie/predĺženia registrácie

Dátum prvej registrácie: MEDOSTATIN 20 mg: 12. decembra 2000

Dátum prvej registrácie: MEDOSTATIN 40 mg: 19. septembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: MEDOSTATIN 20 mg: 17. augusta 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: MEDOSTATIN 40 mg: 20. júna 2012

1. Dátum revízie textu

10/2020