

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

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

---

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



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА МЕДИКАМЕНТА

MEVACOR®†  
(МЕВАКОР)

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН 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 Терапевтични 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 отклонението, предизвикващо тревога.
- Лечение с цел забавяне на прогресията на коронарната атеросклероза, при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

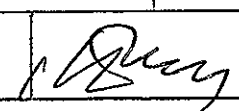
#### 4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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*

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 хиперхолестеролемия могат да бъдат лекувани с начална доза от 10 mg 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.

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 3330/26.04.04	
602/30.01.01	



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 140 mg/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, фибрати или niacin и същевременно получаващи lovastatin, максималната препоръчвана доза не трябва общо да превишава 20 mg дневно (вж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Мускулни ефекти и Лекарствени 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 (вж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Мускулни ефекти и 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА).

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

#### **МУСКУЛНИ ЕФЕКТИ**

Lovastatin 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 явно покачване на нивата на креатинкиназата (СК) (>10X над горната допустима нормална граница). Рабдомиолиза, с или без остра бъбречна недостатъчност вследствие на миоглобинурия, се съобщава рядко. В проучването Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL), е съобщен 1 случай на миопатия сред 4933 пациента, взимащи lovastatin 20-40 mg дневно за 48 седмици, и 4 случая сред 1649 пациента, приемащи 80 mg на ден. Когато лечението беше прекъснато или прекратено при тези пациенти, мускулните симптоми и покачването на СК бързо се възстановиха. Рискът от миопатия се увеличава при едновременна терапия с отделни лекарства, някои от които са изключени от дизайна на проучването EXCEL.

Миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия



Степента и тежестта на миопатия се увеличават при едновременно приемане на HMG-CoA - редуктазни инхибитори с лекарства, които могат да причинят миопатия, когато се дават самостоятелно, като gemfibrozil и други фибрати, и piacip (никотинова киселина) в намаляващи липидите дози ( $\geq 1$  g/ден).

В добавка, рискът от миопатия може да се увеличи при високи нива на HMG-CoA - редуктаза инхибиторната активност в плазмата. Lovastatin и другите HMG-CoA - редуктазни инхибитори се метаболизират чрез cytochrome P450 изоформа 3A4 (CYP3A4). Някои лекарства, които са мощни инхибитори на тази метаболитна верига, могат да увеличат плазменото ниво на инхибиторната активност на HMG-CoA - редуктазата и могат да увеличат риска от миопатия. Те включват cyclosporine, антигъбичните азоли itraconazole и ketosonazole, макролидните антибиотици erythromycin и clarithromycin, HIV-протеазни инхибитори и антидепресанта nefazodone.

Въпреки, че не съществуват достатъчно данни за lovastatin, рискът от миопатия се увеличава, когато verapamil, а не друг блокер на калциевите канали, се използва едновременно със структурно близък HMG-CoA-редуктазен инхибитор (виж Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие.)

### Редуциране риска от миопатия

#### 1. Основни мерки

Пациентите, започващи терапия с lovastatin, трябва да бъдат уведомени за риска от миопатия, както и че трябва незабавно да съобщават за появата на необясними мускулни болки, чувствителност или слабост. Нива на креатинкиназата над 10 пъти над горната допустима нормална граница при пациент с необясними мускулни симптоми, показват миопатия. Терапията със lovastatin трябва да бъде спряна, ако се диагностицира или подозира миопатия. В повече случаи, когато е спряна навреме терапията на пациентите, мускулните симптоми и увеличената креатинкиназа отзвучават.

Много от пациентите с рабдомиолиза са имали комплицирана анамнеза. Някои са били с предшестваща бъбречна недостатъчност, обикновено като последствие от дълготраен диабет. При такива пациенти покачването на дозата изисква повишено внимание. Също така, поради това, че не са известни неблагоприятни последици от краткотрайно прекъсване на терапията, лечението със lovastatin трябва да бъде спряно няколко дни преди големи планови операции, и когато се насложи някакво съществено остро хирургично или друго медицинско състояние.

#### 2. Мерки за редукция на риска от миопатия, причинена от лекарствени взаимодействия (виж по-горе)

Лекарите, възнамеряващи да прилагат комбинирана терапия със lovastatin и някои от взаимодействиращите лекарства, трябва да преценят потенциалната полза и риск, и трябва внимателно да мониторира пациентите за признаци и симптоми на мускулна болка, чувствителност, или слабост, особено по време на първите месеци от терапията и по време на периодите на покачващо титриране на дозата на другото лекарство. В такива случаи може да се обмисли периодично определяне на креатинкиназата, но не е сигурно, че това мониториране ще предпази от миопатия.

Комбинираното използване на lovastatin с фибрати или никотинова киселина трябва да се избягва, освен ако ползата от по-нататъшната промяна на липидните концентрации е вероятно да надхвърли повишения риск от тази лекарствена комбинация. Комбинацията от фибрати или никотинова киселина с ниски дози lovastatin е използвана без поява на миопатия, в малки, краткотрайни клинични изпитвания с внимателно мониториране. Добавянето на тези лекарства към HMG-CoA редуктазни инхибитори, обикновено водят до малко допълнително намаляване на LDL-C, но може да бъде постигнато по-нататъшно намаление на триглицеридите и увеличаване на HDL-C. Ако един от тези медикаменти трябва да се използва със lovastatin, клиничният



опит показва, че рискът от миопатия е по-малък с niacin (никотинова киселина), отколкото с фибрати.

При пациенти, взимащи едновременно cyclosporine, фибрати или niacin, дозата на lovastatin не трябва да надвишава 20 mg дневно (виж ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ, ПРИДРУЖАВАЩА ТЕРАПИЯ), тъй като рискът от миопатия се увеличава съществено при високи дози. Едновременното използване на lovastatin с itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, HIV протеазни инхибитори или nefazodone не се препоръчва. Ако не е възможна алтернатива за кратък курс на лечение с itraconazole, ketoconazole, erythromycin или clarithromycin, може да се обсъди кратко прекъсване на лечението със lovastatin, тъй като не са известни странични последиствия от краткотрайните прекъсвания на продължителното понижаващо холестерола лечение. Едновременното лечение с други лекарства обозначени като такива с възможен инхибиторен ефект върху СУР3А4 в терапевтични дози, трябва да бъде избягвано, освен ако ползата от комбинираната терапия надвишава увеличавения риск.

### **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.

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 препарата 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 ефективността при деца не са установени.

### 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 повод за основна тревога (т. е. хиперлипидемия тип I, IV и V).

## 4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие

### GEMFIBROZIL И ДРУГИ ФИБРАТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ ДОЗИ (>1ГР НА ДЕН) НИАЦИН (НИКОТИНОВА КИСЕЛИНА)

Тези лекарства засилват риска от миопатия, когато се дават едновременно със lovastatin, може би защото те могат да предизвикат миопатия, когато се дават самостоятелно (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, МУСКУЛНИ ЕФЕКТИ). Няма доказателство, което да предполага, че тези субстанции влияят върху фармакокинетиката на lovastatin.

### СУРЗА4 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Lovastatin няма СУРЗА4 инхибираща активност; ето защо, не се очаква да влияе върху плазмените нива на други лекарства, които се метаболизират от СУРЗА4 (виж ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА, ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА). Но самият lovastatin е субстрат за СУРЗА4. Мощните инхибитори на СУРЗА4 може да увеличат риска от миопатия чрез увеличаване плазмените нива на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата по време на лечението със lovastatin.. Те включват cyclosporine, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, HIV протеазни инхибитори и nefazodone (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, МУСКУЛНИ ЕФЕКТИ)

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компоненти, които инхибират СУРЗА4 и може да увеличи плазмените нива на лекарства, които се метаболизират от СУРЗА4. Ефектът на обичайната консумация (една 250-милилитрова чаша на ден) е минимален (34% повишение на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата, измерено чрез площта под кривата концентрация – време в активна плазма) 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.

Въпреки, че не съществуват достатъчно данни за lovastatin, рискът от миопатия се увеличава, когато verapamil, а не друг блокер на калциевите канали, се използва едновременно със структурно близък HMG-CoA-редуктазен инхибитор (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, МУСКУЛНИ ЕФЕКТИ).

#### 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.

#### **Допълнителна информация, касаеща взаимодействията с други медикаменти**

##### PROPRANOLOL

При нормални 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, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства, хипогликемични лекарства (chlorpropamide, 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 втретематочно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Обаче, направен е анализ на приблизително 200 проспективно проследени бременности, изложени по време на първия триместер на MEVACOR или други структурно близки HMG-CoA редуктазни инхибитори. В този анализ, броят на бременностите беше достатъчен, за да се изключи два пъти или повече увеличение на конгениталните аномалии над базисната честота. Честотата на конгениталните аномалии не надвиши тази, наблюдавана при общата популация.



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 е бременна. (Виж 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 странични ефекти, жените, получаващи MEVACOR не трябва да кърмят своите деца (виж ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

#### **4.7 Отражение върху възможността за шофиране и използване на машини**

Няма информация, че MEVACOR влияе върху способността на пациентите да шофират и да управляват машини.

#### **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 дефинитивно 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, разстройство 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, алоpecia, 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, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, положителен тест





за ANA, ускорена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фотосензитивност, висока температура, зачервяване, втрисане, диспнея и физическо неразположение.

## ОТКЛОНЕНИЯ В ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Рядко се съобщава за значително и персистиращо покачване на серумните трансминази (виж виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). 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 предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, МУСКУЛНИ ЕФЕКТИ).

### **Нежелани ефекти с неизвестна причинно-следствена връзка**

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

## 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 ефекти. Съобщава се за няколко случая на предозирание; 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.

Въвличането 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 въвлича 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**  
**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)	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

FH = 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
<b>MEVACOR</b>							
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<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 атероосклероза беше оценен в три рандомизирани, двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания с продължителност 2-2½ години. Всички пациенти бяха с коронарна атероосклероза, 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 атероосклеротичните 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.

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

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



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 намаляха 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 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.

## **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 <sup>14</sup>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 показваха, 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 постоянно 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.

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



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.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Липсват данни от проучванията за токсичност при животни за наличен канцерогенен, мутагенен и тератогенен ефект на lovastatin, както и свързан с лекарството ефект върху репродуктивните способности.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

<u>MEVACOR 20 mg mg/tab</u>		<u>MEVACOR 40 mg mg/tab</u>	
Lactose hydrous NF, BP, EP	149 mg/t	Lactose hydrous NF, BP, EP	129 mg/t
pregelatinized Starch NF, BP, EP	27 mg/t	Pregelatinized Starch NF, BP, EP	27 mg/t
Microcrystalline Cellulose NF, BP	10 mg/t	Microcrystalline Cellulose NF, BP	10 mg/t
Magnesium stearate NF, BP, EP	1,0 mg/t	Magnesium stearate NF, BP, EP	1,0 mg/t
Butylated hydroxyanisole mg/t NF, BP	0,04	Butylated hydroxyanisole NF, BP	0,04 mg/t
FD & C blue #2 aluminum lake mg/t	0,1	FD & C blue 2 aluminum lake mg/t	0,050
		Quinoline Aluminium lake colorant	0,06 mg/t

### **6.2 Несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца – 20 mg, 40 mg

### **6.4 Специални предпазни мерки за съхранение**

MEVACOR се съхранява в добре затворени и непропускащи светлина опаковки.

Да се съхранява при температура под 30° C.

MEVACOR и всички лекарства се съхраняват на място недостъпно за деца.

### **6.5 Вид и съдържание на 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 Инструкции за употреба/манипулиране**

Няма

## **7. Номер на Разрешението за Регистрация**

### **7.1 Производител:**



Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem  
P.O. Box 581, 2003PC Holland  
тел: 31(0)23-153200  
факс: 31(0)23-312328

**7.2 Притежател на лиценза:**

MSD IDEA INC.,  
Глатбруг - Швейцария

**8. Дата на последна ревизия на текста**  
Месец Септември 2000 година.

