

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MEDOSTATIN 20 mg tablety

**MEDOSTATIN 40 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

MEDOSTATIN 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 20 mg lovastatinu.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy usušený rozprášením 146 mg a butylhydroxyanisol 0,04 mg

MEDOSTATIN 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 40 mg lovastatinu.

**Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy usušený rozprášením 126 mg a butylhydroxyanisol 0,04 mg**

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

MEDOSTATIN 20 mg tablety: světle modré, ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

**MEDOSTATIN 40 mg tablety: bílé kulaté tablety o průměru 8 mm s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.**

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

MEDOSTATIN je indikován ke snížení zvýšených hladin celkového a LDL cholesterolu, pokud odpověď na dietu a jiná nefarmakologická opatření (jako např. cvičení a snaha o snížení tělesné hmotnosti) byla nedostačující,

- u pacientů s primární hypercholesterolémií,
- u pacientů s kombinovanou hypercholesterolémií a hypertriglyceridémií, pokud je hypercholesterolémie dominantním nálezem.

#### Upozornění týkající se hypertriglyceridémie

MEDOSTATIN má pouze středně silný účinek na snižování triglyceridů a není indikován v případech, kdy je dominantním nálezem hypertriglyceridémie (tj. hyperlipidémie typu I, IV a V podle Fredricksona).

U této populace pacientů není k dispozici dostatek údajů u hyperlipidémie typu III.

Přípravek je určen pro dospělé pacienty.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Před zahájením léčby přípravkem MEDOSTATIN je nutno přijmout příslušná dietní opatření vedoucí ke snížení hladiny cholesterolu v séru. S dietou je nutno pokračovat i během léčby přípravkem MEDOSTATIN.

Doporučená zahajovací dávka je jedna tableta přípravku MEDOSTATIN 20 mg užívaná s večerním jídlem.

Úpravu dávkování, pokud je zapotřebí, je nutno provádět podle sérových hladin cholesterolu v intervalech ne kratších než 4 týdny, a to na maximální dávku 80 mg lovastatinu denně, podávanou v jedné dávce nebo rozdělených dávkách při snídani a večeři.

Dávkování je nutno snížit, pokud hladiny LDL-cholesterolu klesnou pod hodnotu 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l) nebo pokud hladiny celkového cholesterolu klesnou pod hodnotu 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l).

Bezpečnost a účinnost lovastatinu u dětí dosud nebyla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, ale není možné doporučit dávkování.

#### Dávkování při renální nedostatečnosti

U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností není nutno dávkování měnit, protože lovastatin se vylučuje ledvinami pouze v malé míře.

U pacientů se závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nutno podávání dávek nad 20 mg lovastatinu denně pečlivě uvážit, a pokud se to považuje za nutné, podávat lék s opatrností (viz bod 4.4 *část Myopatie/rhabdomyolýza*).

#### Souběžná léčba

Lovastatin je účinný samostatně nebo v kombinaci se sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyraminem nebo kolestipolem.

Interval mezi statinem a pryskyřicí je 1 hodina před nebo 4 hodiny po podání statinu.

U pacientů užívajících cyklosporin, gemfibrozil, jiné fibráty nebo hypolipidemické dávky ( $\geq 1$  g/den) niacinu současně s lovastatinem nesmí dávka lovastatinu překročit 20 mg/den. U pacientů užívajících amiodaron nebo verapamil současně s přípravkem MEDOSTATIN nesmí dávka lovastatinu překročit 40 mg/den (viz bod 4.4 *část Myopatie/rhabdomyolýza* a bod 4.5).

#### **Způsob podání**

MEDOSTATIN je nutno spolknout vcelku spolu s malým množstvím tekutiny, případně s trochou jídla. V kontrolovaných studiích byly jednorázové denní dávky užívané při večeři účinnější než dávky užívané při snídani; větší účinek večerní dávky může být důsledkem skutečnosti, že syntéza cholesterolu probíhá hlavně v noci.

Pokud je odpověď na samotnou dietu a další nefarmakologická opatření nedostatečná, vyžádá si léčba primární hypercholesterolemie přípravkem MEDOSTATIN obvykle dlouhodobou terapii.

Tablety lze v případě potřeby púlit obvyklým způsobem, tj. rozlomit oběma rukama podél púlicí rýhy.

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené trvalé zvýšení sérových transamináz
- Těhotenství a období kojení (viz bod 4.6)
- Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, inhibitorů HIV proteázy, erytromycinu, klaritromycinu, telitromycinu a nefazodonu) (viz bod 4.5)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Myopatie/rhabdomyolýza

Lovastatin, stejně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, občas způsobuje myopatii projevující se ve formě bolesti svalů nebo jejich slabosti, přičemž hodnoty kreatinkinázy (CK) jsou vyšší než 10násobek horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Někdy může dojít až k rhabdomyolýze s akutním renálním selháním nebo bez něj, se sekundární myoglobinurií; vzácně se vyskytly i případy úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje se zvyšováním inhibiční aktivity HMG-CoA reduktáz v plazmě

Riziko myopatie/rhabdomyolýzy se zvyšuje současným užíváním lovastatinu s následujícími léky:

**Se silnými inhibitory CYP3A4:** itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycinem, klaritromycinem, telitromycinem, inhibitory proteáz HIV nebo nefazodonem, zvláště při vysokých dávkách lovastatinu (viz dále, bod 4.5 část *Interakce s CYP3A4* a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

**S hypolipidemiky, která sama mohou způsobit myopatii při podávání:** gemfibrozilem, dalšími fibráty nebo hypolipidemickými dávkami ( $\geq 1$  g/den) niacinu, zvláště při vyšších dávkách lovastatinu (viz dále, bod 4.5 část *Interakce s hypolipidemiky, která sama mohou způsobit myopatii*).

**S dalšími léky:** cyklosporinem nebo danazolem, zejména s vyššími dávkami lovastatinu (viz bod 4.5 část *Další lékové interakce* a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

**S amiodaronem nebo verapamilem:** riziko myopatie/rhabdomyolýzy je zvýšené, pokud jsou amiodaron nebo verapamil, užívány současně s vyššími dávkami blízce příbuzných členů skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy (viz bod 4.5 část *Další lékové interakce*).

**Kyselina fusidová:** riziko myopatie/rhabdomyolýzy je zvýšené, pokud je kyselina fusidová užívána současně s vyššími dávkami blízce příbuzných členů skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy (viz bod 4.4 část *Myopatie/rhabdomyolýza* a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti)

**Jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy riziko myopatie/rhabdomyolýzy závisí na dávce.** V klinické studii (EXCEL), ve které byli pacienti pečlivě sledováni, a byly vyloučeny některé interagující léky, se vyskytoval jeden případ myopatie mezi 4 933 pacienty randomizovanými do skupiny, užívající lovastatin 20–40 mg denně po 48 týdnů, a 4 případy mezi 1 649 pacienty randomizovanými do skupiny, užívající 80 mg denně.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

#### Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nesmí stanovovat po namáhavé fyzické zátěži ani v případech, kdy existuje možná jiná příčina zvýšení CK, protože to ztěžuje interpretaci hodnot. Jestliže jsou hodnoty CK při výchozím vyšetření významně zvýšené ( $> 5$ násobek horní hranice normálu, ULN), je nutno koncentrace znovu změřit během 5 až 7 dnů k ověření získaných výsledků.

#### Před léčbou

Před zahájením léčby lovastatinem, nebo pokud se dávka lovastatinu zvyšuje, je nutno všechny pacienty informovat o riziku myopatie a upozornit je, aby okamžitě nahlásili jakoukoli nevysvětlitelnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost.

Opatrnost je nutno zachovávat u nemocných s faktory predisponujícími k rhabdomyolýze. Aby bylo možno stanovit referenční výchozí hodnotu, je třeba měřit koncentrace CK před zahájením léčby v následujících situacích:

- Starší jedinci (věk  $> 70$  let)
- Porucha funkce ledvin
- Neléčená hypotyreoiditida
- Osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- Anamnéza svalové toxicity při užívání statinu nebo fibrátu

- Alkoholismus

V těchto situacích je nutno zvážit riziko léčby ve vztahu k možnému léčebnému přínosu; doporučuje se pacienta sledovat. Pokud nemocný v minulosti trpěl poruchou funkce svalů při užívání fibrátu nebo statinu, je nutno zahajovat léčbu jiným přípravkem z uvedených skupin léků s maximální opatrností. Je-li koncentrace CK při výchozím vyšetření významně zvýšená ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), nelze léčbu zahájit.

#### Během léčby

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenii (viz bod 4.8). Přípravek MEDOSTATIN musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Jestliže se během léčby statinem u nemocného vyskytne svalová bolest, citlivost nebo křeče, je nutno změřit koncentraci CK. Pokud se zjistí významně zvýšené hodnoty CK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), které nebyly vyvolány namáhavou tělesnou zátěží, je nutno léčbu přerušit. Pokud jsou svalové příznaky závažné a působí nemocnému každodenní potíže, a to i když je koncentrace CK  $< 5 \times \text{ULN}$ , lze uvažovat o možnosti ukončení léčby. Při podezření na myopatii z nějakého jiného důvodu je nutno léčbu ukončit.

Jestliže příznaky vymizí a koncentrace CK se vrátí k normálním hodnotám, lze uvažovat o obnovení léčby původním statinem nebo jiným statinem v nejnižší dávce a při důsledném sledování pacienta.

Léčbu lovastatinem je nutno dočasně přerušit několik dní před plánovanou operací většího rozsahu a ve všech případech, kdy si to vyžádá zdravotní stav nemocného nebo je nutno provést operaci.

#### Proto:

1. Je nutno vyvarovat se současného užívání lovastatinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klaritromycinem, telitromycinem, inhibitory proteáz HIV nebo nefazodonem). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, erythromycinem, klaritromycinem nebo telitromycinem nezbytná, je nutno po dobu léčby přerušit terapii lovastatinem. Současného užívání s jinými léky, u nichž se uvádí silný inhibiční účinek na CYP3A4 v terapeutických dávkách, je nutno se vyvarovat, pokud přínos kombinované terapie nepřeváží zvýšené riziko.

2. Dávka lovastatinu nesmí u pacientů současně užívajících cyklosporin, danazol, gemfibrozil, jiné fibráty nebo hypolipidemické dávky ( $\geq 1 \text{ g/den}$ ) niacinu překročit 20 mg denně. Kombinovaného užívání lovastatinu s gemfibrozilem je nutno se vyvarovat, pokud přínos další změny hladiny lipidů pravděpodobně nepřeváží zvýšené riziko této lékové kombinace. Přínos užívání lovastatinu u pacientů léčených jinými fibráty, niacinem, cyklosporinem nebo danazolem by měl být pečlivě zvážen proti rizikům těchto lékových kombinací. Přidání fibrátů nebo niacinu k lovastatinu vyvolává malé dodatečné snížení LDL-C, lze však dosáhnout dalšího snížení TG a dalšího zvýšení HDL-C. V malých, krátkodobých klinických studiích s důsledným monitorováním byly kombinace fibrátů nebo niacinu s nízkými dávkami lovastatinu použity bez vzniku myopatie.

3. Dávka lovastatinu nesmí u pacientů současně užívajících amiodaron nebo verapamil překročit 40 mg denně. Kombinovaného užívání lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně spolu s amiodaronem nebo verapamilem je nutno se vyvarovat, pokud klinický přínos nepřevažuje nad zvýšeným rizikem myopatie.

4. Pacienti užívající kyselinu fusidovou a lovastatin mají být pečlivě monitorováni. Lze uvažovat o dočasném pozastavení léčby lovastatinem.

5. Všechny pacienty zahajující terapii lovastatinem nebo ty, u nichž se zvyšuje dávka lovastatinu, je nutno poučit o riziku myopatie a upozornit je, aby okamžitě ohlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest nebo citlivost svalů nebo svalovou slabost. V případě diagnózy myopatie nebo podezření na ni je nutno terapii lovastatinem okamžitě ukončit. Přítomnost těchto symptomů, a/nebo koncentrací CK  $> 10$ násobek horní hranice normálu ukazuje na myopatii. Ve většině případů pokud byla léčba pacientů urychleně ukončena, svalové symptomy a zvýšení CK ustoupily. U pacientů zahajujících terapii lovastatinem nebo u těch, u nichž se dávka zvyšuje, lze zvážit možnost pravidelného stanovování CK, nelze však s jistotou říci, že toto sledování předejde vzniku myopatie.

6. Mnozí pacienti, u nichž došlo během léčby lovastatinem k rozvoji rhabdomyolýzy, měli složité anamnézy, včetně renální nedostatečnosti, obvykle v důsledku dlouhodobě přítomného diabetes mellitus. Tito pacienti si zaslouží pozornější sledování. Několik dní před plánovanou větší operací, nebo pokud se vyskytne závažnější zdravotní problém či je nutno provést větší operační výkon, je nutno terapii lovastatinem ukončit.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny – redukcí kardiovaskulárního rizika – a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

#### Účinky na játra

V úvodních klinických studiích došlo k výraznému (až více než trojnásobek horního limitu normálu) zvýšení transamináz u několika nemocných; objevuje se za 3 až 12 měsíců po zahájení terapie lovastatinem, avšak bez vývoje žloutenky nebo jiných objektivních příznaků nebo symptomů. U jednoho z těchto nemocných byla provedena biopsie jater a prokázala mírnou fokální hepatitidu. Někteří z těchto nemocných měli abnormální jaterní testy před zahájením terapie lovastatinem a/nebo konzumovali větší množství alkoholu. U nemocných, u nichž byla léčba přerušena nebo lék vysazen v důsledku vysokých transamináz, včetně nemocného, který se podrobil jaterní biopsii, klesly hladiny transamináz pomalu na úroveň před léčením.

V průběhu 48 týdnů rozšířeného klinického hodnocení lovastatinu (studie EXCEL) provedeného na 8245 nemocných, byla incidence významného (více než trojnásobek horní hranice normálu) zvýšení sérových transamináz 0,1 % pro placebo, 0,1 % pro dávku 20 mg lovastatinu/den, 0,9 % pro 40 mg/den a 1,5 % pro 80 mg/den.

Doporučuje se, aby bylo provedeno vyšetření funkce jater před zahájením léčby u pacientů s onemocněním jater v anamnéze nebo pokud je to jinak klinicky indikováno. Doporučuje se provést vyšetření funkce jater u všech pacientů před podáním 40 mg denně nebo více a poté pokud je to klinicky indikováno.

Jestliže hladiny sérových transamináz stoupnou více než na trojnásobek horního limitu normálu (ULN), mělo by se možné riziko dalšího podávání lovastatinu zvážit proti očekávaným výhodám. Vyšetření transamináz by se mělo opakovat okamžitě; jsou-li tato zvýšení setrvalá nebo progresivní, mělo by se podávání přerušit.

Jako u jiných léků snižujících lipidy, bylo hlášeno střední (méně než trojnásobek horní hranice normálu) zvýšení sérových transamináz během terapie lovastatinem (viz bod 4.8). Tyto změny se objevily brzy po zahájení terapie lovastatinem, byly obvykle přechodné a nebyly doprovázeny žádnými symptomy; nebylo třeba přerušit terapii.

Lék by se měl používat s opatrností u nemocných s anamnézou jaterního onemocnění nebo u pacientů konzumujících značná množství alkoholu. Aktivní jaterní onemocnění nebo nevysvětlené trvalé zvýšení sérových transamináz je kontraindikací použití lovastatinu (viz bod 4.3).

#### Oční vyšetření

Je možno očekávat zvýšení prevalence zákalů oční čočky jako důsledek průběhu stárnutí, bez užívání jakýchkoliv léků. Dlouhodobé údaje z klinických studií neprokazují nežádoucí účinky lovastatinu na lidskou oční čočku.

#### Pediatrická populace

V omezeném množství klinických studií (viz body 4.8 a 5.1) nebyl zjištěn jakýkoli detekovatelný účinek na růst a sexuální zrání adolescentních chlapců nebo na délku menstruačního cyklu u dívek.

Adolescentním dívkám je třeba pro dobu léčby lovastatinem doporučit vhodnou metodu antikoncepce (viz bod 4.3 a 4.6). Lovastatin dosud nebyl adekvátně studován u prepubertálních dětí a premenarcheálních dívek, a ani u pacientů mladších 10 let.

#### Starší nemocní

V jedné kontrolované studii u starších nemocných nad 60 let věku byla účinnost podobná jako u ostatní populace a nebyl zjištěn žádný zřejmý vzestup počtu klinických nebo laboratorních nežádoucích účinků.

#### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta.

#### Ostatní

Vzhledem k obsahu butylhydroxyanisolu se mohou objevit reakce přecitlivělosti, jako podráždění kůže, očí a sliznic u pacientů s predispozicí k podobným projevům.

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy usušený rozprašením. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Interakce s CYP3A4

Lovastatin je biotransformován CYP3A4, nemá však na CYP3A4 žádný inhibiční účinek; proto se nepředpokládá, že by ovlivňoval plazmatické koncentrace jiných léků biotransformovaných CYP3A4. Silné inhibitory CYP3A4 (uvedeny dále) zvyšují riziko myopatie v důsledku omezeného vylučování lovastatinu. Viz bod 4.4 *část Myopatie/rhabdomyolýza*.

- Itrakonazol
- Ketokonazol
- Erytromycin
- Klaritromycin
- Telitromycin
- Inhibitory proteáz HIV
- Nefazodon

#### Interakce s hypolipidemiky, která sama mohou způsobit myopatii

Riziko myopatie také zvyšují následující hypolipidemika, která nejsou silnými inhibitory CYP3A4, ale která mohou sama způsobit myopatii. Viz bod 4.4 *část Myopatie/rhabdomyolýza*.

- Gemfibrozil
- Další fibráty
- Niacin (kyselina nikotinová  $\geq 1$  g/den)

#### Další lékové interakce

Cyklosporin nebo danazol: Riziko myopatie/rhabdomyolýzy se zvyšuje současným podáváním cyklosporinu nebo danazolu, zejména s vyššími dávkami lovastatinu (viz bod 4.4 *část Myopatie/rhabdomyolýza* a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Amiodaron nebo verapamil: riziko myopatie/rhabdomyolýzy se zvyšuje současným podáváním amiodaronu nebo verapamilu s vyššími dávkami blízce příbuzných členů skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy (viz bod 4.4 část *Myopatie/rhabdomyolýza*).

**Kyselina fusidová:** riziko myopatie/rhabdomyolýzy je zvýšené, pokud je kyselina fusidová užívána současně s vyššími dávkami blízce příbuzných členů skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy (viz bod 4.4 část *Myopatie/rhabdomyolýza* a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti)

#### Ostatní interakce

Grapefruitová šťáva obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a které mohou zvýšit plazmatické koncentrace léků biotransformovaných CYP3A4. Účinek běžné konzumace (jedna 250 ml sklenička denně) je minimální (34% zvýšení aktivní plazmatické inhibiční aktivity reduktázy HMG-CoA, měřeno na základě plochy pod křivkou koncentrace a času) a nemá v klinické praxi žádný význam. Velká množství (více než 1 litr denně) však významně zvyšují plazmatické koncentrace inhibitorů reduktáz HMG-CoA a je nutno se jich během terapie lovastatinem vyvarovat (viz bod 4.4 část *Myopatie/rhabdomyolýza*).

#### Kumarínové deriváty

Jestliže se lovastatin a kumarinová antikoagulancia podávají souběžně, může dojít u některých nemocných k prodloužení protrombinového času. U nemocných užívajících antikoagulancia by měl být stanoven protrombinový čas před zahájením terapie lovastatinem a dostatečně často v časné fázi léčby, aby se zajistilo, že nedochází k významné změně protrombinového času. Jakmile se zjistí stabilní hodnoty protrombinového času, lze tento parametr monitorovat v intervalech obvykle doporučených pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Pokud je dávka lovastatinu změněna, je nutno opakovat stejný postup. Léčba lovastatinem nebyla u pacientů, kteří neužívali antikoagulancia, doprovázena krvácením ani změnami protrombinového času.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

MEDOSTATIN je kontraindikován v těhotenství.

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie s lovastatinem. Byly získány ojedinělé zprávy o vrozených anomáliích po nitroděložní expozici inhibitorům reduktázy HMG-CoA. V analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství, u nichž došlo v prvním trimestru k expozici lovastatinu nebo jinému velmi podobnému inhibitoru reduktázy HMG-CoA, však byla incidence vrozených anomálií srovnatelná s hodnotou zjištěnou ve všeobecné populaci. Tento počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostatečný k vyloučení 2,5násobného nebo většího nárůstu vrozených anomálií vůči základní hodnotě incidence.

I když nejsou k dispozici důkazy o tom, že by se incidence vrozených anomálií u potomků pacientů užívajících lovastatin nebo jiný velmi podobný inhibitor reduktázy HMG-CoA lišila od hodnoty pozorované ve všeobecné populaci, může léčba matky přípravkem MEDOSTATIN snížit koncentrace mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu, u plodu. Ateroskleróza je chronický proces, a pouhé vysazení hypolipidemik během těhotenství by mělo malý dopad na dlouhodobé riziko v souvislosti s primární hypercholesterolemií. Z těchto důvodů se MEDOSTATIN nesmí podávat těhotným ženám, ženám, které se snaží otěhotnět, nebo u nich lze těhotenství předpokládat. Léčbu přípravkem MEDOSTATIN je nutno na dobu těhotenství nebo do vyloučení těhotenství přerušit (viz bod 4.3).

#### Kojení

Není známo, zda se lovastatin vylučuje do mateřského mléka. Protože se mnoho látek do mateřského mléka vylučuje a vzhledem k možnému vzniku závažných nežádoucích účinků, neměly by ženy užívající MEDOSTATIN kojit děti (viz bod 4.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

MEDOSTATIN nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny závratě.

## 4.8 Nežádoucí účinky

MEDOSTATIN je všeobecně dobře snášen, nežádoucí účinky jsou většinou mírné a přechodné povahy. V kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky, které se vyskytly možná, pravděpodobně nebo určitě v souvislosti s lékem, a objevily s vyšší četností než 1 %, tyto: nadýmavost, průjemy, zácpa, nauzea, dyspepsie, závratě, mlhavé vidění, bolesti hlavy, svalové křeče, myalgie, kožní vyrážky a bolesti v břiše. Nemocní užívající aktivní kontrolní látky měli podobnou nebo vyšší incidenci gastrointestinálních nežádoucích účinků. Další nežádoucí účinky, dostavující se u 0,5 % až 1 % nemocných, byly: únava, svědění, sucho v ústech, nespavost, poruchy spánku a poruchy chuti.

Vzácně byla pozorována myopatie a rhabdomyolýza.

S neznámou četností byla pozorována: Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, myasthenia gravis (poruchy nervového systému) a oční forma myastenie (poruchy oka) (viz bod 4.4).

V klinickém hodnocení lovastatinu prodlouženém na 48 týdnů (studie EXCEL), porovnávaným lovastatin a placebo, byly hlášeny nežádoucí účinky podobné účinkům v úvodních studiích a jejich incidence při užívání aktivního léku a placebo nebyla statisticky odlišná.

Následující další nežádoucí účinky byly hlášeny poté, co byl lék uveden na trh: hepatitis, cholestatická žloutenka, zvracení, nechutenství, parestázie, periferní neuropatie, poruchy paměti, psychické poruchy včetně úzkosti, deprese, erektilní dysfunkce, alopecie, toxická epidermální nekrolýza a erythema multiforme včetně Stevens-Johnsonova syndromu.

Vzácně byl hlášen zjevný hypersenzitivní syndrom, který zahrnoval jeden nebo více z následujících charakteristik: anafylaxe, angioedém, syndrom podobný lupus, revmatická polymyalgie, dermatomyositida, vaskulitida, trombocytopenie, leukopenie, eozinofilie, hemolytická anémie, pozitivní ANF, zvýšená FW, arthritida, artralgie, kopřivka, asténie, fotosenzitivita, horečka, návaly horka, zimnice, dušnost a nevolnost.

### Skupinové účinky

- Poruchy spánku včetně nočních můr
- Ztráta paměti
- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny
- Diabetes mellitus: Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze)

### Laboratorní nálezy

Vzácně bylo hlášeno významné a trvalé zvýšení sérových transamináz. Byly hlášeny také abnormality jiných jaterních testů včetně zvýšené hladiny alkalické fosfatázy a bilirubinu. Bylo hlášeno zvýšení hladin kreatinkinázy (připadající k nekardiální frakci CK). Bylo mírné a přechodné, významné zvýšení bylo hlášeno vzácně (viz bod 4.4 část *Myopatie/rhabdomyolýza*).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lovastatinu (10, 20 a 40 mg denně) byla u 100 dětí ve věku 10–17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií studována v kontrolovaných klinických studiích o délce 48 týdnů u adolescentních chlapců a o délce 24 týdnů u dívek, u kterých proběhlo menarche nejméně před rokem. V této populaci nebyly studovány dávky vyšší než 40 mg. Bezpečnostní profil lovastatinu zjištěný z těchto omezených kontrolovaných studií se celkově podobá bezpečnostnímu profilu lovastatinu u dospělých; s výjimkou statisticky významného snížení hladin LH u adolescentních dívek léčených lovastatinem.

Nebyl pozorován měřitelný účinek na sexuální zrání u adolescentních chlapců nebo na délku menstruačního cyklu u dívek (viz body 4.4 a 5.1).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Bez dalších zkušeností nelze doporučit specifickou léčbu předávkování lovastatinem. Je třeba učinit všeobecná opatření a sledovat jaterní funkce.

Zatím není známo, zda je možné dialyzovat lovastatin a jeho metabolity.

U pěti zdravých dobrovolníků, kteří dostali až 200 mg lovastatinu v jedné dávce, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné nepříznivé reakce. Bylo hlášeno několik případů náhodného předávkování lovastatinem; pacienti nevykazovali žádné specifické příznaky a všichni se zotavili bez jakýchkoli následků. Nejvyšší požitá dávka byla 5–6 g.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy

ATC kód: C10AA02

##### Mechanismus účinku

Lovastatin je inaktivní laktonová forma odpovídající otevřené hydroxykyselině, která je účinným inhibitorem endogenní syntézy cholesterolu, a je to tedy látka snižující cholesterol.

Po absorpci z gastrointestinálního traktu je lovastatin rychle hydrolyzován na otevřenou hydroxykyselinu, která je kompetitivním inhibitorem reduktázy 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA), enzymu, který katalyzuje časný a rychlost omezující krok v biosyntéze cholesterolu. V klinických studiích lovastatin snižoval koncentrace celkového plazmatického cholesterolu, hladiny LDL (lipoproteinů s nízkou hustotou) - cholesterolu i VLDL (lipoproteinů s velmi nízkou hustotou) - cholesterolu. Kromě toho lovastatin mírně zvyšoval hladinu HDL (lipoproteiny s vysokou hustotou) - cholesterolu a snižoval triglyceridy v plazmě.

Aktivní forma lovastatinu je specifickým inhibitorem HMG-CoA reduktázy, enzymu, který katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát. Protože přeměna HMG-CoA na mevalonát je velmi časný krok v biosyntetickém řetězci cholesterolu, nemůže způsobit terapie lovastatinem kumulaci potenciálně toxických sterolů. Kromě toho je HMG-CoA rovněž metabolizován pohotově zpět na acetyl-CoA, který se účastní mnoha biosyntetických procesů v organismu.

Ve studiích na zvířatech měl lovastatin po orálním podání vysokou selektivitu pro játra, kde docíloval podstatně vyšších koncentrací než ve tkáních necílových. Lovastatin je aktivně vychytáván již při prvním průchodu játry, která jsou primárním místem účinku, s následnou exkrecí léku do žluče.

##### Farmakodynamické účinky

Lovastatin byl studován v terapii primární hypercholesterolemie, kde sama dieta nebyla dostačující. Lovastatin byl vysoce účinný ve snížení celkového a LDL cholesterolu u heterozygotní familiární i non-familiární formy hypercholesterolemie a u kombinované hyperlipidémie, když byl převažujícím nálezem zvýšený cholesterol. Významná odpověď se projevila během 2 týdnů a k maximální terapeutické odpovědi došlo během 4 až 6 týdnů. Odpověď se v průběhu pokračující terapie udržovala. Bylo prokázáno, že po přerušení terapie lovastatinem se hladina celkového cholesterolu vrátí k původním hodnotám před léčbou.

Bylo prokázáno, že lovastatin je účinný při nekomplikovaném, dobře kontrolovaném inzulin dependentním (typ I) i non-inzulin dependentním typu diabetu (typ II) u nemocných se současnou primární hypercholesterolémií. Snížení plazmatických lipidů bylo srovnatelné s tím, které bylo docíleno u nediabetických nemocných. Řízení hladiny glykémie nebylo nepříznivě ovlivněno.

#### Klinické studie

Bylo prokázáno, že lovastatin snižuje jak normální, tak i zvýšené koncentrace LDL cholesterolu. LDL vzniká z VLDL a je katabolizován převážně receptorem s vysokou afinitou vůči LDL. Mechanismus účinku lovastatinu na snižování hladin LDL může zahrnovat jak snižování koncentrací VLDL cholesterolu, tak i indukci receptoru pro LDL, což vede ke snížené produkci a zvýšenému katabolismu LDL cholesterolu. Také hladiny apolipoproteinu B se při léčbě lovastatinem podstatně snižují. Protože každá částice LDL obsahuje jednu molekulu apolipoproteinu B, a protože malý apolipoprotein B je obsažen i v jiných lipoproteinech, je možné předpokládat, že lovastatin nesnižuje pouze cholesterol v LDL částicích, ale že také redukuje koncentraci cirkulujících LDL částic. Kromě toho lovastatin snižuje VLDL cholesterol, mírně zvyšuje HDL cholesterol a snižuje plazmatické triglyceridy. Výsledkem těchto změn je snížení poměrů celkového cholesterolu k HDL cholesterolu a LDL cholesterolu k HDL cholesterolu.

Lovastatin, v monoterapii nebo spolu s kolestipolem, zpomalil v klinických zkouškách progresi koronární aterosklerózy.

#### Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 132 chlapců ve věku 10–17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (základní hladiny LDL-C 189–500 mg/dl) randomizováno do skupiny užívající po dobu 48 týdnů lovastatin (n = 67) nebo placebo (n = 65). Lovastatin byl podáván jednou denně večer v dávce 10 mg po dobu prvních 8 týdnů, 20 mg po dobu druhých 8 týdnů a poté v dávce 40 mg. Lovastatin statisticky významně snížil průměrnou hodnotu základního celkového cholesterolu o 19,3 %, průměrnou hodnotu LDL-C o 24,2 % a průměrnou hodnotu apolipoproteinu B o 21 %.

Podobně bylo v další randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii 54 alespoň jeden rok post-menarcheálních dívek ve věku 10–17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (základní hladiny LDL-C 160–400 mg/dl) randomizováno do skupiny užívající po dobu 24 týdnů lovastatin (n = 35) nebo placebo (n = 19). Lovastatin byl podáván jednou denně večer v dávce 20 mg po dobu prvních 4 týdnů a poté v dávce 40 mg. Lovastatin statisticky významně snížil průměrnou hodnotu základního celkového cholesterolu o 22,4 %, průměrnou hodnotu LDL-C o 29,2 %, průměrnou hodnotu apolipoproteinu B o 24,4 % a průměrnou hodnotu triglyceridů o 22,7 %.

Bezpečnost a účinnost dávek nad 40 mg denně nebyla u dětí studována. Dlouhodobá účinnost léčby lovastatinem v dětství s cílem snížit morbiditu a mortalitu v dospělosti nebyla dosud stanovena.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Lovastatin je lakton, který se *in vivo* snadno hydrolyzuje na odpovídající  $\beta$ -hydroxykyselinu, účinný inhibitor HMG-CoA reduktázy. Inhibice HMG-CoA reduktázy je základem pro testy metabolitů  $\beta$ -hydroxykyseliny (aktivní inhibitory), aktivních a latentních inhibitorů v plazmě po hydrolyze (celkové inhibitory), po podání lovastatinu ve farmakokinetických studiích.

Po perorálním podání dávky  $^{14}\text{C}$ -lovastatinu člověku bylo 10 % této dávky vyloučeno v moči a 83 % ve stolici. Ve stolici se prokázal absorbovaný lék vyloučený žlučí a neabsorbovaná část dávky. Absorpce lovastatinu, určená v poměru k nitrožilní referenční dávce, činila u každého ze čtyř testovaných zvířecích druhů v průměru 30 % perorální dávky. Studie prováděné se psy naznačovaly, že dostupnost absorbovaného léku pro celkový oběh byla omezena rozsáhlou extrakcí při prvním průchodu játry, primárním místě účinku, s následným vyloučením absorbovaného léku ve žluči. Ve studii s jednotlivými dávkami u čtyř pacientů s hypercholesterolémií bylo zjištěno, že méně než 5 % orálně podané dávky lovastatinu se dostane do celkového oběhu ve formě aktivních inhibitorů. Lovastatin i metabolit  $\beta$ -hydroxykyseliny jsou vázány (>95 %) na proteiny v lidské plazmě. Studie na zvířatech prokázaly, že lovastatin prochází hematoencefalickou i placentární bariérou.

Hlavní aktivní metabolity lovastatinu přítomné v lidské plazmě jsou  $\beta$ -hydroxykyselina a její deriváty: 6'-hydroxyl, 6'-hydroxymethyl a 6'-exomethylen. Nejvyšších koncentrací aktivních i celkových inhibitorů v plazmě bylo dosaženo během 2–4 hodin po podání dávky. Koncentrace inhibitorů v plazmě rostla lineárně s dávkou až do 120 mg lovastatinu. Při každodenním podání jedné dávky se koncentrace inhibitorů v plazmě během dávkovacího intervalu ustálily mezi druhým a třetím dnem terapie, a činily v průměru asi 1,5násobek hladiny po podání jednotlivé dávky. Když byl lovastatin podáván nalačno, koncentrace aktivních i celkových inhibitorů v plazmě činily v průměru dvě třetiny koncentrace, zjištěné při podání lovastatinu okamžitě po standardním testovacím jídle.

Ve studii s pacienty, kteří trpěli vážnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 10–30 ml/min.) byly koncentrace celkových inhibitorů v plazmě po podání jednotlivé dávky lovastatinu přibližně dvojnásobné oproti hodnotám u zdravých dobrovolníků.

Ačkoliv mechanismus není zcela znám, ukázalo se, že cyklosporin zvyšuje AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Ke zvýšení AUC inhibitorů kyseliny lovastatinové dochází pravděpodobně částečně díky inhibici CYP3A4.

Riziko myopatie se zvyšuje vysokou inhibiční aktivitou HMG-CoA reduktáz v plazmě. Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit plazmatické hodnoty inhibiční aktivity reduktáz HMG-CoA a zvýšit riziko myopatie (viz bod 4.4 *část Myopatie/rhabdomyolýza* a bod 4.5).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Během 21 měsíční studie karcinogenity na myších bylo pozorováno statisticky významné ( $p < 0,05$ ) zvýšení incidence spontánních hepatocelulárních karcinomů a adenomů po podání 500 mg/kg denně (asi 437násobek maximální doporučené dávky pro člověka = MRHD). Podobné změny nebyly pozorovány u potkanů nebo myší, kterým byly podávány dávky 20 a 100 mg/kg/den (respektive 18 a 90krát vyšší než MRHD).

Ve 24 měsíční studii na potkanech, kterým byla podávána dávka 180 mg/kg/den (157násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD)), s ohledem na dávku 80 mg u osoby vážící 70 kg nebyl prokázán žádný tumorogenní účinek.

Nebyly zjištěny žádné účinky příslušné látky na plodnost potkanů. Lovastatin je vylučován v mléce potkanů. Ve studiích na zvířatech vyvolal lovastatin kosterní deformace pouze v dávkách toxických pro matku. Následné studie prokázaly, že tyto kosterní deformace byly sekundární k toxicitě pro matku a nejedná se o přímý účinek lovastatinu na vyvíjející se plod.

Tyto studie však také prokázaly, že lovastatin snižuje hladiny mevalonátu u plodu, ačkoli nebyly pozorovány žádné přímé důkazy toxicity pro plod.

V mikrobiálním mutagenním testu s použitím mutantních kmenů *Salmonella typhimurium* u potkanů nebo myší nebyly pozorovány žádné známky mutagenity s jaterní metabolickou aktivací nebo bez ní. Kromě toho nebyly zjištěny žádné známky poškození genetického materiálu v in vitro alkalickém elučním testu, který používal potkaní nebo myší hepatocyty, v prospektivní studii mutace savčích buněk V-79, v in vivo testu chromozomálních aberací v buňkách vaječnicků křečka (CHO), ani v testu chromozomální aberace myší kostní dřeně. Tyto údaje naznačují, že účinky pozorované ve studii na myších nepředstavují primární karcinogenní účinek léku.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

MEDOSTATIN 20 mg: monohydrát laktózy usušený rozprášením, předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, butylhydroxyanisol, magnesium-stearát, hlinitý lak indigokarmínu

MEDOSTATIN 40 mg: monohydrát laktózy usušený rozprášením, předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, butylhydroxyanisol, magnesium-stearát

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr, krabička.

10, 30 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

MEDOSTATIN 20 mg: 31/169/98-C

MEDOSTATIN 40 mg: 31/272/07-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

MEDOSTATIN 20 mg: 12.8.1998 / 9.6.2010

MEDOSTATIN 40 mg: 18.4.2007 / 14.5.2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 4. 2023