

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄLKEVALMISTEEN NIMI

Lovastatin Alternova 40 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg lovastatiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, hieman kaksoiskupera, vaaleanvihreä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea hyperkolesterolemia, jossa vaste ruokavaliohoitoon on ollut riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen lovastatiinihoidon aloittamista potilaan on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio. Ruokavaliota tulee noudattaa myös lovastatiinihoidon aikana. Sekundaarisen hyperkolesterolemian mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

Hyperkolesterolemia:

Aloitussannos on yleensä 20 mg päivässä yhtenä annoksena ilta-aterian yhteydessä.

Päivittäisen kerta-annoksen ottamisen ilta-aterian yhteydessä on osoitettu olevan tehokkaampaa kuin saman annoksen ottaminen aamiaisen yhteydessä. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että kolesterolisynteesi tapahtuu pääasiallisesti öisin. Hoito voidaan aloittaa annoksella 10 mg lovastatiinia. Annoksen muutokset tulee tehdä vähintään 4 viikon jaksoissa. Enimmäisannos 80 mg/päivässä tulee antaa kerta-annoksena tai jaettuna kahteen annokseen aamiaisen ja ilta-aterian yhteydessä. Kaksi annosta näyttäisi olevan tehokkaampi kuin kerta-annos.

Lovastatiinin annosta tulee pienentää, jos LDL-kolesterolipitoisuus laskee alle 1,94 mmol/l, tai jos seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus laskee alle 3,6 mmol/l.

Muu samanaikainen lääkitys:

Lovastatiini on tehokas yksinään tai yhdessä sappihappoja sitovien lääkeaineiden kanssa.

Potilailla, jotka saavat siklosporiinia, fibraatteja tai nikotiinihappoa samaan aikaan lovastatiinin kanssa, suositeltu enimmäisannos on 20 mg päivässä (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - lihasvaikutukset ja 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:

Koska lovastatiini ei merkittävässä määrin erity munuaisten kautta, keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen pienentämistä.

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), yli 20 mg päiväannoksia tulee huolellisesti harkita ja niitä on käytettävä varoen (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - lihasvaikutukset).

Käyttö lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla):

Lovastatiinin käyttöä lapsilla ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Käyttö iäkkäillä:

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 60-vuotiailla potilailla vaikutukset näyttivät olevan samat kuin muussa väestössä. Kliinisesti tai laboratoriokeuin havaittävien haittavaikutuksien esiintyvyydessä ei havaittu eroa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle lovastatiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Akuutti maksasairaus tai selittämätön jatkuva nousu seerumin transaminaasitasossa.

Kolestaasi.

Myopatia.

Samanaikainen hoito mibefradiililla, ketokonatsolilla, itrakonatsolilla, HIV-proteaasin estäjillä, delavirdiinilla ja amiodaronilla.

Raskaus ja imetys (ks. myös 4.6 Raskaus ja imetys)

Alkoholismi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset:

Seerumin transaminaasitason nousua (>3 kertaa normaalitason yläraja) on havaittu lovastatiinihoidon aloittamisen jälkeen, yleensä 3-12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Laajassa kliinisessä tutkimuksessa lovastatiinilla seerumin transaminaasitason nousu oli samaa luokkaa plaseboa saaneilla potilailla ja 20 mg lovastatiinia saaneilla potilailla. Potilailla, jotka saivat suurempia lovastatiiniannoksia, transaminaasitason nousua havaittiin jonkin verran useammin.

On suositeltavaa, että transaminaasipitoisuus mitataan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti myös sen jälkeen (esim. puolen vuoden välein), erityisesti niillä potilailla, joiden tulokset ovat epänormaaleja ja/tai jotka käyttävät suuria annoksia alkoholia ja/tai joiden lovastatiinin päiväannos on 40 mg tai enemmän. Jos seerumin transaminaasitaso nousee korkeammaksi kuin kolme kertaa normaalin yläraja, on suositeltavaa verrata lovastatiinihoidon jatkamisesta aiheutuvia mahdollisia riskejä niihin etuihin joita hoidolla toivotaan saatavan. Transaminaasitaso pitää määrittää pian uudelleen. Jos taso on edelleen yhtä korkea tai noussut, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Lovastatiinia tulee käyttää varoen potilailla joilla on ollut maksasairauksia. Akuutti maksasairaus on lovastatiinin käytön vasta-aihe (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Lihassetuikutukset:

Ohimenevää, vähäistä kreatiinikinaasitason nousua on usein havaittu lovastatiinihoitoa saavilla potilailla, mutta tällä ei yleensä ole ollut mitään kliinistä merkitystä. Lihaskipua on myös esiintynyt lovastatiinihoidon yhteydessä. Myopatiaa on esiintynyt harvoin ja tämä tulee huomioida tutkittaessa potilaita, joilla esiintyy diffuusio lihassärkyä, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta ja/tai huomattavaa nousua kreatiinikinaasitasossa (arvot kymmenen kertaa suuremmat kuin normaalin yläraja). Eräissä tapauksissa on kehittynyt vakava rhabdomyolyysi joka on johtanut akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan myoglobulinemian seurauksena. Useimmat potilaat, joilla on esiintynyt myopatiaa, rhabdomyolyysi mukaan lukien, ovat saaneet samanaikaisesti lovastatiinihoidon kanssa immunosuppressiivista hoitoa, gemfibrosiilia tai nikotiinihappoa lipidejä alentavien annosten. Erällä näistä potilaista on jo aiemmin esiintynyt munuaisten vajaatoimintaa pitkäaikaishoidon seurauksena.

Myopatian esiintyvyys ja vaikeusaste nousee, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti myopatiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibraattien ja niasiinin, kanssa. Lovastatiinin ja gemfibrosiilin yhteiskäyttöä tulee välttää farmakokineettisten yhteisvaikutusten takia (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Lovastatiinin käyttö yhdessä muiden fibraattien tai niasiinin kanssa tulee rajoittaa potilaisiin joilla on vaikea hyperlipidemia ja suuri kardiovaskulaaririski.

Myopatian esiintyvyys näyttää kasvavan, kun plasman HMG-CoA-reduktaasin inhibiittoriaktiivisuus on suuri.

Kuten useat muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, lovastatiini metaboloituu sytokromi P450 isoentsyymien 3A4 (CYP3A4) kautta. Jotkut aineet, jotka merkittävästi estävät tätä metaboliareittiä, voivat aiheuttaa merkittävän nousun lovastatiinin pitoisuudessa plasmassa ja näin lisätä myopatiariskiä. Näihin aineisiin kuuluu immunosuppressantit (mukaan lukien siklosporiini), mibefradiili (tetralolityyppinen kalsiumin estäjä), atsolityyppiset sienilääkkeet itrakonatsoli ja ketokonatsoli, makrolidiantibiootit erytromysiini ja klaritromysiini, HIV-proteaasin estäjät, verapamiili ja masennuslääke

nefatsodoni. Rabdomyolyysin esiintyvyys lisääntyy, kun amiodaronia annetaan yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän lovastatiinin kanssa.

Koska lovastatiinin aktiivisten metaboliittien kohonneella pitoisuudella plasmassa ja myopatialla on selkeä yhteys, niiden potilaiden, jotka saavat immunosuppressantteja, ei tulisi käyttää yli 20 mg lovastatiinin päiväannoksia (ks. 4.2 Annostus ja antotapa). Jos kreatiinikinaasitasossa havaitaan nousu tai jos myopatia on todettu tai sitä epäillään, lovastatiinihoito tulee lopettaa.

HMG-CoA-estäjät ja sienilääkkeet, jotka ovat atsolijohdannaisia, estävät kolesterolisynteesin eri vaiheita. Potilailla, jotka saavat siklosporiinihoitoa, lovastatiinihoito tulee lopettaa, jos systeeminen sienilääkehoito atsolijohdannaisella on heille tarpeellinen. Potilaita, jotka eivät saa siklosporiinia, tulee tarkkailla huolellisesti, jos systeeminen sienihoito atsolijohdannaisella on tarpeellinen.

Lovastatiinihoito on keskeytettävä väliaikaisesti tai lopetettava niillä potilailla, joiden tila altistaa heidät munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle. Tällaisia tiloja ovat vaikea akuutti infektio, hypotonia, iso leikkaus, trauma, vaikea metabolinen-, endokriininen- tai elektrolyyttitasapainohäiriö tai hoitamaton epilepsia.

Potilaan tulee ilmoittaa viivytyksestä, jos hänellä esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasherkkyyttä tai lihasheikkoutta, erityisesti jos tähän liittyy yleinen huonovointisuus tai kuume.

Kreatiinikinaasin määrittäminen:

Kreatiinikinaasia ei tule määrittää rasittavan liikunnan jälkeen tai muun todennäköisesti kreatiinikinaasitasoa nostavan syyn yhteydessä, koska tämä vaikeuttaa tulosten tulkintaa. Jos kreatiinikinaasitaso on merkittävästi kohonnut perustasosta (> 5 kertaa normaalin yläraja), arvot tulee määrittää uudelleen 5-7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

Ennen hoidon aloittamista:

Lääkärin tulee määrätä statiineja varoen potilaille, joilla on rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Kreatiinikinaasitaso tulee mitata ennen hoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- Munuaisten vajaatoiminta
- Hypotyroidismi
- Perinnöllisen lihassairauden esiintyminen potilaalla tai potilaan suvussa
- Aiemmin esiintynyt lihastoksisuusvaikutus statiinien tai fibraattien käytön yhteydessä
- Alkoholin väärinkäyttö

Vanhemmilla potilailla (yli 70-vuotiailla) määrityksen tarvetta tulee harkita riippuen muista rabdomyolyysille altistavista tekijöistä.

Sellaisissa tapauksissa hoidon riskejä ja mahdollisia hyötyjä tulee verrata. Kliinistä seuranta suositellaan.

Jos kreatiinikinaasitaso on selvästi koholla (> 5 kertaa normaalitason yläraja), hoitoa ei tule aloittaa.

Hoidon aikana:

Jos potilaalla esiintyy statiinihoidon aikana lihaskipuja, heikkoutta tai kouristelua, potilaan kreatiinikinaasitaso tulee mitata. Jos taso on merkitsevästi kohonnut (>5 kertaa normaalitason yläraja), hoito tulee lopettaa. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päiivittäistä haittaa, hoidon lopettamista tulee harkita vaikka kreatiinikinaasitason kohoaminen olisi vähäisempää kuin 5 kertaa normaalitason yläraja.

Jos oireet häviävät ja kreatiinikinaasitaso palautuu normaaliksi, voidaan harkita käytetyn statiinin tai jonkin toisen statiinin käyttöä pienimmällä annoksella ja huolellisella seurannalla.

Silmätutkimukset:

Ikääntymisestä johtuvien mykiösamentumien esiintyvyys voi lisääntyä ilman mitään lääkehoitojakia. Pitkäaikaisten kliinisten tutkimusten tulokset eivät osoita, että lovastatiinilla olisi haitallisia vaikutuksia ihmisen mykiöön.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia:

Lovastatiini ei ole yhtä tehokas potilailla, joilla on harvinainen homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Tämä voi johtua siitä, että näillä potilailla ei ole toimivia LDL-reseptoreja. Lovastatiini näyttäisi nostavan seerumin transaminaasipitoisuutta enemmän näillä homotsygoottisilla potilailla.

Hypertriglyseridemia:

Lovastatiini laskee triglyseridipitoisuutta vain kohtalaisesti, joten sen käyttö ei ole indikoitu tapauksissa, joissa hypertriglyseridemia on pääkäyttöaihe (tyypin I, IV ja V hyperlipidemiaissa).

K-vitamiiniantagonistit

K-vitamiiniantagonistien vaikutus voi voimistua (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset - kumariinijohdokset).

Munuaisten toimintahäiriöt

Lovastatiinia tulee käyttää varoen vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Sekundaarinen hyperkolesterolemia

Jos sekundaarinen hyperkolesterolemia aiheutuu hypotyreoidismista tai nefroottisesta oireyhtymästä, tulee taustalla oleva sairaus hoitaa ensin.

Muuta

Lovastatiinitabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gemfibrotsiili ja muut fibraatit, niasiini (nikotiinihappo) lipidejä alentavilla annoksilla (1 g/päivä). Nämä lääkevalmisteet lisäävät myopatiariskiä, kun niitä käytetään yhdessä lovastatiinin kanssa (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet/lihasvaikutukset).

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä lovastatiinin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö nosti huomattavasti aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa verrattuna lovastatiiniin ja plasebon yhteiskäyttöön.

Sytokromiin P450 3A4 liittyvät yhteisvaikutukset. Lovastatiinilla ei ole inhiboivaa vaikutusta sytokromiin P450 3A4. Näin ollen lovastatiini ei oletettavasti vaikuta sytokromin P450 3A4 kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa. Lovastatiini on kuitenkin sytokromin P450 3A4 substraatti. Sytokromin P450 3A4 voimakkaat inhibiittorit voivat lisätä myopatiariskiä lisäämällä HMG-CoA-reduktaasin inhibitorista aktiivisuutta plasmassa lovastatiinihoidon aikana. Tällaisia inhibiittoreita ovat esimerkiksi siklosporiini, mibefradiili, itrakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, HIV-proteaasin estäjät, verapamiili ja nefatsodoni (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet/lihasvaikutukset).

Amiodaroni:

Rabdomyolyysin esiintyvyys lisääntyy, kun amiodaronia annetaan yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän lovastatiinin kanssa.

Greippimehu sisältää yhtä tai useampaa aineosaa, jotka estävät sytokromia P450 3A4, ja se voi näin ollen lisätä sytokromin P450 3A4 kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Hyvin suuret annokset greippimehua (yli litra päivässä) lisäävät merkittävästi HMG-CoA reduktaasin inhibitoorista aktiivisuutta lovastatiinihoidon aikana ja siksi näin suuria annoksia tulee välttää.

Kumariinijohdokset:

Kun lovastatiinia ja kumariinijohdoksia annetaan samanaikaisesti, protrombiiniaika voi pidentyä joillakin potilailla. Potilailla, jotka saavat antikoagulanttihoitoa, protrombiiniaika tulee määrittää ennen lovastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta voidaan varmistua siitä, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun vakaa protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää niin usein kuin kumariinihoitoa saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos lovastatiinin annosta muutetaan, samat toimenpiteet tulee toistaa. Lovastatiinihoito ei ole aiheuttanut vuotoa tai muutoksia protrombiiniajassa potilailla jotka eivät ole saaneet antikoagulanttihoitoa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Raskaus on lovastatiinihoidon vasta-aihe.

Arterioskleroosi on krooninen prosessi ja lipidipitoisuutta alentavan lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei todennäköisesti vaikuta primaarisen hyperkolesterolemian pitkäaikaishoidon tuloksiin. Lisäksi kolesteroli ja muut kolesterolin biosynteesin tuotteet ovat tärkeitä osatekijöitä sikiön kehityksessä, kuten steroidisynteesin kehittymisessä ja solukalvojen muodostumisessa. Koska HMG-CoA-reduktaasin estäjät, kuten esimerkiksi lovastatiini, vähentävät kolesterolisynteesiä ja mahdollisesti muiden kolesterolin biosynteesituotteiden synteesiä, raskaus on lovastatiinihoidon vasta-aihe. Lovastatiinia tulisi käyttää hedelmällisessä iässä olevilla naisilla vain, jos raskauden mahdollisuus on erittäin epätodennäköinen. Jos lovastatiinihoitoa saava potilas tulee raskaaksi, hoito tulee keskeyttää ja naiselle kertoa sikiöön mahdollisesti kohdistuvista haitoista.

Yksittäisiä tapauksia on raportoitu synnynnäisistä epämuodostumista lapsilla joiden äiti on käyttänyt HMG-CoA-reduktaasin estäjää raskauden aikana (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Tutkimuksessa, jossa seurattiin sataa raskaana olevaa naista, jotka olivat altistuneet lovastatiinille tai muulle rakenteellisesti samankaltaiselle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle, synnynnäisten epämuodostumien, spontaanien keskenmenojen ja sikiökuolemien esiintyvyys ei ollut korkeampi kuin yleensä väestössä. Koska lovastatiinihoidon turvallisuutta raskaana olevilla naisilla ei ole tutkittu ja koska lovastatiinihoidosta raskauden aikana ei ole erityistä etua, lovastatiinihoito tulee keskeyttää välittömästi, kun raskaus on todettu.

Imetys:

Lovastatiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska monet lääkeaineet kuitenkin erittyvät äidinmaitoon ja koska vakavien haittavaikutusten vaara on olemassa, lovastatiinia käyttävien naisten ei tulisi imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lovastatiinilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Lovastatiini haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa seuraavat haittavaikutukset (mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeestä johtuvat) olivat yleisiä (> 1%): ilmavaivat, ripuli, ummetus, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, huimaus, näön hämärtyminen, päänsärky, lihaskrampit ja lihaskipu, ihottuma ja vatsakivut.

Melko harvinaisia (0,1-1,0 %) haittavaikutuksia olivat väsymys, kutina, suun kuivuminen, unettomuus, unihäiriöt ja makuaistin häiriöt.

Harvinaisia (0,01-0,1 %) haittavaikutuksia olivat myopatia ja rabdomyolyysi sekä perifeeraalinen polyneuropatia, erityisesti pitkäaikaikäikäytössä. Harvinaisissa tapauksissa esiintyi erektiohäiriöitä HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä.

Yliherkkysoireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen harvoin. Siihen on liittynyt yksi tai useampia seuraavista oireista: anafylaksia, angioneuroottinen turvotus, lupustyyppinen oireyhtymä, polymyalgia reumatica, vaskuliitti, trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia,

hemolyyttinen anemia, positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, niveltulehdus ja -särky, urtikaria, astenia, valoherkkyys, kuume, punastuminen, vilunväristykset, hengenahdistus ja huonovointisuus.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen lovastatiinivalmisteiden tultua markkinoille: hepatiitti, kolestaattinen ikterus, oksentelu, laihtuminen, parestesiat ja psyykkiset häiriöt kuten ahdistuneisuus, alopesia, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme sekä Steven-Johnsonin oireyhtymä.

Laboratoriolöydökset

Harvinaisena löydöksenä (0,01-0,1 %) on ilmoitettu esiintyneen huomattavaa ja pitkäaikaista seerumin transaminaasitason nousua (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Muita ilmoitettuja poikkeamia maksan toimintakokeissa ovat olleet kohonnut alkalinen fosfataasi ja bilirubiini. Kreatiinikinaasin ei-sydänperäisestä fraktiosta johtuvia kohonneita seerumin kreatiinikinaasipitoisuuksia on havaittu. Suurimmassa osassa tapauksia nousu on ollut lievää ja ohimenevää. Huomattavia nousuja on ilmoitettu vain harvoissa tapauksissa (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet/lihasvaikutukset).

4.9 Yliannostus

Lovastatiinin yliannostuksen hoitoon ei voi antaa erityissuosituksia ennen kuin lovastatiinin yliannostuksista on saatu enemmän kokemusta. Yliannostustapauksissa tulee toimia normaalien hoitoperiaatteiden mukaisesti ja seurata maksan toimintakykyä.

Toistaiseksi ei ole tietoa siitä voidaanko lovastatiinia ja sen metaboliittia poistaa dialyysillä.

Kun viidelle terveelle vapaaehtoiselle koehenkilölle annettiin kerta-annoksia lovastatiinia aina 200 mg kerta-annokseen asti, kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei esiintynyt. Yksittäisiä tapauksia vahingossa annetusta yliannostuksesta on raportoitu. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt erityisiä oireita ja kaikki selvisivät ilman jälkiseuraamuksia. Suurin annos oli 5-6 g.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10AA02

Lovastatiini on inaktiivinen laktonijohdos, joka hydrolysoituu vastaavaksi hydroksihapoksi oraalisen annoksen jälkeen. Tämä happo on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A (HMG-CoA) reduktaasin estäjä. Tämä entsyymi katalysoi kolesterolin biosynteesin alkuvaihetta ja nopeutta rajoittavaa vaihetta. Kliinisissä tutkimuksissa lovastatiini alensi seerumin kokonaiskolesterolipitoisuutta sekä LDL- ja VLDL-kolesterolipitoisuuksia. Lovastatiini aiheutti myös kohtalaisen nousun HDL-

kolesterolissa ja vähensi plasman triglyseridejä. Lovastatiini aktiivinen muoto on spesifinen HMG-CoA-reduktaasin estäjä. Tämä entsyymi katalysoi HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi. Koska HMG-CoA:n muuttuminen mevalonaatiksi tapahtuu kolesterolin biosynteesin alkuvaiheessa, lovastatiinihoidon ei oleteta aiheuttavan toksisten steroleiden akkumulaatiota. Lisäksi HMG-CoA itsessään muuttuu nopeasti asetyyli-CoA:ksi, joka on osallisena monissa elimistön biosynteesiprosesseissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Eläinkokeissa (annostelu suun kautta) lovastatiini osoittautui hyvin maksaselektiiviseksi. Pitoisuudet maksakudoksessa olivat huomattavasti suuremmat kuin muissa kudoksissa. Lovastatiinilla on voimakas ensikierron metabolia maksassa, joka on primaari vaikutuspaikka. Tämän jälkeen lovastatiini erittyy sappeen. Kun lovastatiinia annettiin suun kautta koehenkilöille, 10 % annoksesta erittyi virtsaan ja 83 % ulosteisiin. Sekä lovastatiini että sen beetahydroksihappo sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin (> 95 %). Eläinkokeet ovat osoittaneet, että lovastatiini läpäisee veri-avioesteen ja istukan. Lovastatiinin ja sen aktiivisen metaboliitin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua annostelusta. Pitoisuudet plasmassa ovat lineaarisia aina 120 mg lovastatiiniannokseen asti. Päivittäisessä annostelussa vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-3 päivässä. Annettaessa lovastatiinia paastonneille koehenkilöille, lovastatiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa oli 2/3 siitä pitoisuudesta, joka saavutettiin annettaessa lovastatiinia välittömästi normaalin aterian jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurten lovastatiiniannosten toistuva anto aiheutti toksisia vaikutuksia useissa eläinlajeissa. Vaikutukset johtuivat liiallisesta farmakologisesta vaikutuksesta. Vaikutukset kohdistuivat pääasiassa maksaan ja keskushermostoon. Koirilla esiintyi yksittäisissä tapauksissa kaihia suurten lovastatiiniannosten jälkeen. AUC-arvojen perusteella näyttää kuitenkin siltä, että ihmisten terapeuttisilla annoksilla turvallisuusmarginaali on riittävän suuri.

Genotoksisuudesta ei saatu näyttöä *in vitro* tai *in vivo* genotoksisuustutkimuksissa.

Kasvainten esiintyvyys lisääntyi, kun hiirille ja rotille annettiin lovastatiinia pitkäkestoisessa tuumorigeenisuustutkimuksessa.

Eläinlaji	Suhteellinen altistus (verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen) AUC-arvojen perusteella	Havaitut kasvaimet
Rotta	2 – 7	Maksasolukarsinoomat
Hiiri	1 – 2	Mahan limakalvon levyepiteelipapilloomat (ei-glandulaariset)*
Hiiri	3 – 4	Maksasolukarsinoomat ja adenoomat
Hiiri	4	Keuhkoadenoomat

* Ihmisellä mahan limakalvo koostuu ainoastaan rauhasepiteelistä.

Näiden löydösten merkitys ihmisten pitkäaikaishoidossa on yhä epäselvä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa luuston kehityshäiriöitä esiintyi hiirten ja rottien sikiöillä suurten annosten (800 mg/kg/päivä) antamisen jälkeen. Kaniinien poikasilla ei havaittu kehityshäiriöitä annoksilla 15 mg/kg/päivä.

Koirien hedelmällisyys häiriintyi annoksilla 20 mg/kg/päivä, mutta rotilla ei esiintynyt vaikutuksia hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, butyylihydroksianisoli, maissitärkkelys, patenttisininen (E 131), kinoliinikeltainen (E 104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus

10 (näytepakkaus), 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 120, 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

-

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alternova Oy Ab, Rajatorpantie 41 C, 01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17905

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.05.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2004