



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων  
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ  
Τηλέφωνο: 213-2040000

**ΑΘΗΝΑ, 4-9-2012**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 16172/11**

### ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **LOVASTATIN**

Έχοντες υπόψη:

α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 (ΦΕΚ Β' 59/24-1-2006) «Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»,

β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) «Περί μεταβιβάσεως δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊστάμενους διευθύνσεων ΕΟΦ».

γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων Φ-47/3-2-2012.

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **LOVASTATIN**, τροποποιείται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ

##### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 20mg ή 40mg Lovastatin

##### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

##### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

###### 4.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ελάττωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπος Ια, Ιβ), μόνον όταν η δίαιτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα μόνα τους δεν είναι επαρκή.

Η λοβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου ΙΙΙ ή με αύξηση της ολικής χοληστερόλης, που οφείλεται σε αύξηση λιποπρωτεϊνών ενδιάμεσης πυκνότητας.

Η επίδραση των μεταβολών από την λοβαστατίνη στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης και της μείωσης της χοληστερόλης του ορού, στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

###### 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε μία ειδική δίαιτα που ελαττώνει τη χοληστερόλη πριν του χορηγηθεί λοβαστατίνη και θα πρέπει να συνεχίσει αυτήν τη δίαιτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοβαστατίνη. Η

λοβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με τα γεύματα. Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση είναι 20mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα.

Σε ασθενείς που απαιτείται μείωση της LDL χοληστερόλης 20% ή περισσότερο, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 20mg ημερησίως. Σε ασθενείς που απαιτείται μικρότερη μείωση, η αρχική δόση μπορεί να είναι 10mg ημερησίως. Στους ασθενείς με πολύ αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό (π.χ. >300mg/dl [7,8 mmol/l] υπό δίαιτα), η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με λοβαστατίνη 40mg την ημέρα.

Η συνιστώμενη δοσολογία κυμαίνεται από 20-80mg την ημέρα μία φορά την ημέρα ή σε διαιρεμένες δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80mg την ημέρα.

Αναπροσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Οι δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται μεμονωμένα ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά και πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας της λοβαστατίνης, εάν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειωθούν κάτω από τα προβλεπόμενα 75mg/dl (1,94 mmol/l) ή τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος μειωθούν κάτω από τα 140mg/dl (3,6 mmol/l).

### **Συνδυασμένη θεραπεία**

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της λοβαστατίνης στη μείωση της χοληστερόλης και της ρητίνης ανταλλαγής ιόντων της χολεστυραμίνης στην απομάκρυνση των χολικών οξέων είναι αθροιστική.

Σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα με λοβαστατίνη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή δόσεις νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια (  $\geq$  1g/ημερησίως), η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 10mg λοβαστατίνη και η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία δεν πρέπει γενικά να υπερβαίνει τα 20mg ημερησίως (βλέπε Προειδοποιήσεις & Αλληλεπιδράσεις).

Η δοσολογία της λοβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 40mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη (Βλ. Προειδοποιήσεις και Αλληλεπιδράσεις).

### **Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min) θα πρέπει, αύξηση της δοσολογίας πάνω από 20mg ημερησίως να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή όπου κρίνεται αναγκαία.

### **Παιδιατρική χρήση**

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παιδιά και τους εφήβους, δια τούτο και δεν συνιστάται η θεραπεία με λοβαστατίνη. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του φαρμάκου.
- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών το ορού (βλέπε Προειδοποιήσεις)
- Κύηση - Γαλουχία
- Παιδιά

### **4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Δυσλειτουργία του ήπατος**

Όπως και με άλλα φάρμακα που ελαττώνουν τα λιπίδια, έχει ανακοινωθεί ήπια (λιγότερο από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό μετά από θεραπεία με λοβαστατίνη (βλέπε ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ). Αυτές οι μεταβολές εμφανίστηκαν αμέσως μετά από την έναρξη της θεραπείας με λοβαστατίνη, ήταν συνήθως παροδικές, δεν συνοδεύτηταν από κανένα σύμπτωμα και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας.

Σημαντικά επιμένουσα αύξηση (περισσότερο από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) στις τρανσαμινάσες του ορού, παρατηρήθηκε στο 1,9% των ενηλίκων ασθενών που έπαιρναν λοβαστατίνη τουλάχιστον για 1 χρόνο (βλέπε ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ). Όταν η χορήγηση του φαρμάκου

σταμάτησε προσωρινά ή διακόπηκε σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα των τρανσαμινασών συνήθως επανήλθαν στις πριν από την έναρξη της θεραπείας τιμές. Η αύξηση συνήθως εμφανίστηκε 3 έως 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με λοβαστατίνη και δεν σχετίστηκε με ίκτερο ή άλλα κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Δεν υπάρχουν στοιχεία υπερευαισθησίας. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς έγινε βιοψία ήπατος, η οποία έδειξε περιοχές εστιακής ηπατίτιδας. Σε αυτόν τον ασθενή, τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Στη μελέτη EXCEL (βλέπε ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ, Κλινικές Μελέτες) η συχνότητα επιμένουσας σημαντικής αύξησης των τρανσαμινασών του ορού για διάστημα μεγαλύτερο των 48 εβδομάδων ήταν 0.1% για το placebo, 0.1% για τη δόση 20mg ημερησίως, 0.9% για τη δόση 40mg ημερησίως και 1.5% για τη δόση 80mg λοβαστατίνης ημερησίως. Ωστόσο από την μετεγκριτική εμπειρία, συμπτωματική ηπατική νόσος έχει αναφερθεί σπάνια με τη λοβαστατίνη, σε όλες τις δοσολογίες (βλέπε ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ).

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας, την 6η και 12η εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας με λοβαστατίνη ή μετά από αύξηση της δόσης και στη συνέχεια, περιοδικά, (π.χ. κάθε 6 μήνες) σε όλους τους ασθενείς. Ειδική προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που απαπτύσσουν υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό και σε αυτούς τους ασθενείς οι μετρήσεις θα πρέπει να επαναλαμβάνονται αμέσως και στη συνέχεια να γίνονται πιο συχνά.

Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών τείνουν να αυξηθούν περισσότερο από τρεις φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και επιμένουν, το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου, εάν επιμένει η αύξηση, θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η διενέργεια βιοψίας του ήπατος.

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ και/ή έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. Η ενεργός ηπατική νόσος ή η ανεξήγητη αύξηση των τρανσαμινασών αποτελούν αντένδειξη για τη χρήση της λοβαστατίνης.

#### **Μυοπάθεια / ραβδομύωση**

Η λοβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται ως ραβδομύωση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια της μυοσφαιρινουρίας και σπάνια έχουν εμφανισθεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής ενέργειας της HMG-CoA ρεδοκτάσης στο πλάσμα.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύωσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση λοβαστατίνης με τα ακόλουθα:

**Ισχυροί αναστολείς του συστήματος CYP3A4:** Κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV νεφαζοδόνη, ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις λοβαστατίνης (βλ. παρακάτω Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, CYP3A4 αλληλεπιδράσεις, Κλινική φαρμακολογία, φαρμακοκινητική)

**Φάρμακα που ελαττώνουν τα λιπίδια, που μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, όταν χορηγούνται μόνα τους:** γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή δόσεις νιασίνης που ελαττώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1g$  ημερησίως), ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις λοβαστατίνης (βλ. παρακάτω Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που ελαττώνουν τα λιπίδια, που μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνα τους).

**Άλλα φάρμακα:** Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύωσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης ή βεραπαμίλης, με μεγάλες δόσεις ενός αναστολέα που είναι άμεσα σχετιζόμενος με την κατηγορία των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοκτάσης (βλ. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, Άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων).

#### **• Ο κίνδυνος για μυοπάθεια / ραβδομύωση εξαρτάται από την δόση.**

Σε μία κλινική μελέτη (EXCEL) στην οποία οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προσεκτικά και μερικά φάρμακα που αλληλεπιδρούν αποκλείστηκαν, υπήρξε μία περίπτωση μυοπάθειας μεταξύ 4933 ασθενών τυχαιοποιημένων να λάβουν λοβαστατίνη 20-40 mg ημερησίως για 48 εβδομάδες και 4 ανάμεσα σε 1649 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 80 mg ημερησίως.

#### **Συνεπώς:**

**1. Η χορήγηση της λοβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη αναστολείς πρωτεασών HIV ή νεφαζοδόνη θα πρέπει να αποφεύγεται.**

Εάν η θεραπεία με ιπρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κλαρυθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με λοβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, που θεωρείται ότι έχουν ισχυρή ανασταλκτική επίδραση στο σύστημα CYP3A4 σε θεραπευτικές δόσεις θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν τα ωφέλη της συνδυασμένης θεραπείας υπερτερούν του αυξημένου κινδύνου.

**2. Η δοσολογία της λοβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 20mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα με κυκλοσπορίνη, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή δόσεις νιασίνης που ελαττώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1g$ /ημερησίως). Η συνδυασμένη χορήγηση λοβαστατίνης με φιβράτες ή νιασίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος περαιτέρω μεταβολής των επιπέδων των λιπιδίων είναι πιθανόν να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου αυτού του συνδυασμού φαρμάκων.**

Η προσθήκη αυτών των φαρμάκων στην αγωγή με λοβαστατίνη τυπικά παρέχει μικρή επιπρόσθετη μείωση της LDL-C, αλλά μπορεί να παρουσιαστούν περαιτέρω μειώσεις στα τριγλυκερίδια και περαιτέρω αυξήσεις στην HDL-C. Έχουν χορηγηθεί συνδυασμοί φιβρατών ή νιασίνης με χαμηλές δόσεις λοβαστατίνης, χωρίς μυοπάθεια σε μικρής διάρκειας και έκτασης κλινικές μελέτες με προσεκτική παρακολούθηση.

**3. Η δοσολογία της λοβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 40mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη. Η συνδυασμένη χορήγηση της λοβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 40mg ημερησίως με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το κλινικό όφελος είναι πιθανόν να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια.**

#### **4. Μέτρηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK)**

Οι έλεγχοι της CK δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε εύλογη διαφορετική αιτία για την αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης, επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά υψηλότερα από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια ( $> 5 \times \text{UNL}$ ) θα πρέπει να μετρώνται και πάλι 5-7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθεί το εύρημα.

#### **5. Πριν τη θεραπεία**

Οι θεράποντες γιατροί θα πρέπει να συνταγογραφούν στατίνες με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύλυση. Τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης θα πρέπει οπωσδήποτε να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της αγωγής στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- νεφρική ανεπάρκεια
  - υποθυρεοειδισμός
  - ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
  - ιστοτικό προηγούμενης εκδήλωσης μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης
  - αλκοολισμός
  - σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας  $> 70$  ετών) η χρησιμότητα μιάς τέτοιας μέτρησης θα πρέπει να ελεγχθεί σύμφωνα με το εάν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες για ραβδομύλυση.
- Σ' αυτές τις παραπάνω καταστάσεις οι κίνδυνοι από τη θεραπεία θα πρέπει να εκτιμώνται σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται τακτική κλινική παρακολούθηση. Σε περίπτωση που τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης είναι σημαντικά υψηλότερα από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια ( $> 5 \times \text{UNL}$ ) πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγηθεί.

#### **6. Κατά τη θεραπεία**

Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία με λοβαστατίνη ή αυτοί των οποίων η δόση της λοβαστατίνης αυξήθηκε, θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να αναφέρουν οποιοδήποτε μυϊκό πόνο, αδυναμία ή επώδυνο μυϊκό σπασμό(κράμπες). Σε ασθενείς με τέτοια συμπτώματα θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK). Εφόσον τα επίπεδα αυτά ευρεθούν σημαντικά αυξημένα ( $> 5 \times \text{UNL}$ ) η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και όταν τα επίπεδα κρεατινοκινάσης είναι  $5 \times \text{UNL}$ , θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας.

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης επανέλθουν στα υσιολογικά, επανέναρξη της αγωγής με το φάρμακο ή έναρξη αγωγής με μία άλλη στατίνη θα πρέπει να γίνεται εφόσον τούτο κριθεί αναγκαίο, μόνο στη μικρότερη δυνατή δόση και με στενή κλινική παρακολούθηση.

Η θεραπεία με λοβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως μόλις διαγνωσθεί ή αν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια. Η παρουσία αυτών των συμπτωμάτων και/ή εάν τα επίπεδα της (CK) κρεατινοφωσφοκινάσης είναι >5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, υποδεικνύει πιθανή μυοπάθεια.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, όταν οι ασθενείς διέκοψαν απότομα τη θεραπεία, τα μυϊκά συμπτώματα και οι αυξήσεις των επιπέδων CK, υποχώρησαν. Περιοδικοί έλεγχοι της CK μπορεί να ληφθούν υπ' όψιν σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με λοβαστατίνη ή σε αυτούς που η δόση αυξήθηκε, αλλά δεν υπάρχει διασφάλιση, ότι αυτός ο έλεγχος θα προλάβει τη μυοπάθεια.

7. Πολλοί από τους ασθενείς, που ανέπτυξαν ραβδομύωση κατά τη θεραπεία με λοβαστατίνη, είχαν πολύπλοκο ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας συνήθως ως συνέπεια μακροχρόνιου διαβήτη. Τέτοιοι ασθενείς χρήζουν επισταμένης παρακολούθησης. Η θεραπεία με λοβαστατίνη θα πρέπει να σταματήσει προσωρινά για μερικές ημέρες πριν από προγραμματισμένη μεγάλη χειρουργική επέμβαση και όταν επισυμβαίνει ιατρική ή χειρουργική κατάσταση μεζιζονος σημασίας.

### **Τοξικότητα στο ΚΝΣ – Οφθαλμός**

Η λοβαστατίνη προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη εκφύλιση του οπτικού νεύρου σε σκύλους που ξεκίνησε με δόση 60mg/kg/ημέρα. Τα επίπεδα που επιτεύχθηκαν στο πλάσμα με αυτή τη δόση ήταν 30 φορές υψηλότερα από το μέσο επίπεδο του φαρμάκου στον άνθρωπο μετά από λήψη της υψηλότερης ανθρώπινης δόσης.

Αλλοιώσεις στα αγγεία του ΚΝΣ που χαρακτηρίζονται από αιμορραγία γύρω από το αγγείο, οίδημα και νέκρωση των μικρών αγγείων παρατηρήθηκε και σε σκύλους που έλαβαν λοβαστατίνη σε δόση 180mg/kg/ημέρα.

Παρόμοιες αλλοιώσεις του οπτικού νεύρου και των αγγείων ΚΝΣ έχουν παρατηρηθεί και με άλλα φάρμακα αυτής της τάξης.

Καταρράκτης έχει παρατηρηθεί σε σκύλους που ελάμβαναν 180mg/kg/ημέρα για 11 έως 28 εβδομάδες και 60mg/kg/ημέρα για 1 χρόνο.

### **Διάμεση πνευμονική νόσος**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου με ορισμένες στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της λοβαστατίνης, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονική νόσο, η θεραπεία με το «όνομα προϊόντος» πρέπει να διακοπεί.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **CYP3A4 Αλληλεπιδράσεις:**

Η λοβαστατίνη μεταβολίζεται μέσω του συστήματος CYP3A4 αλλά δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4(βλ. κατωτέρω) αυξάνουν τον κίνδυνο της μυοπάθειας μέσω της μείωσης της απέκκρισης της λοβαστατίνης (βλ. 4.4 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ,Μυοπάθεια/Ραβδομύωση,Κλινική Φαρμακολογία,Φαρμακοκινητική),

ιτρακοναζόλη,  
κετοκοναζόλη,  
ερυθρομυκίνη,  
κλαριθρομυκίνη,  
αναστολείς πρωτεασών HIV ,  
νεφαζοδόνη ,  
κυκλοσπορίνη.

### **Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που ελαττώνουν τα λιπίδια. ,που μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνο τους.**

Ο κίνδυνος μυοπάθειας είναι επίσης αυξημένος με τα ακόλουθα φάρμακα που ελαττώνουν τα λιπίδια ,που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ,αλλά που μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνο τους. (βλ. 4.4 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ Μυοπάθεια/Ραβδομύωση):

γεμφιβροζίλη , άλλες φιβράτες, νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (≥1g/την ημερα)

### **Άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων**

Αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη : Ο κίνδυνος μυοπάθειας /ραβδομύωσης είναι αυξημένος όταν αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη χορηγούνται ταυτόχρονα με μεγάλες δόσεις ενός αναστολέα, που είναι άμεσα σχετιζόμενος με

την κατηγορία των αναστολέων της ρεδουκτάσης HMG-CoA . (βλ. 4.4 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ , Μυοπάθεια/Ραβδομύωση).

**Κουμαρινικά αντιπηκτικά:** Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βαρφαρίνη, συγχρόνως με λοβαστατίνη για να μελετηθεί η επίδραση της λοβαστατίνης στο χρόνο προθρομβίνης, η λοβαστατίνη σε δόσεις μέχρι 40mg δύο φορές την ημέρα, δεν επέφερε καμία σημαντική μεταβολή στην αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης.

Ωστόσο, ένας άλλος αναστολέας της HMG-CoA ρεδουκτάσης έδειξε ότι προκαλεί αύξηση μικρότερη των 2 δευτερολέπτων στο χρόνο προθρομβίνης σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν μικρές δόσεις βαρφαρίνης. Επίσης αιμορραγία και/ή αύξηση του χρόνου προθρομβίνης έχει ανακοινωθεί σε λίγους ασθενείς που ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά ταυτόχρονα με λοβαστατίνη.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά συνιστάται να καθορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με λοβαστατίνη και αρκετά συχνά το πρώτο διάστημα της θεραπείας για να επιβεβαιωθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις επιτευχθεί ένας σταθερός χρόνος προθρομβίνης μπορεί στη συνέχεια να ελέγχεται στα διαστήματα που συνιστώνται συνήθως σε ασθενείς που παίρνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν αλλάξει η δόση της λοβαστατίνης θα πρέπει να επανληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με λοβαστατίνη δεν έχει σχετισθεί με αιμορραγία ή με μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν παίρνουν αντιπηκτικά.

**Αντιπυρίνη:** Η λοβαστατίνη δεν επδρά στη φαρμακοκινητική της αντιπυρίνης ή των μεταβολιτών της. Ωστόσο επειδή η λοβαστατίνη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P-450 3A4 αυτό δεν αποκλείει την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του ίδιου ισόμορφου ενζυμικού συστήματος.

**Προπρανολόλη:** Σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσεων λοβαστατίνης και προπρανολόλης.

**Διγοξίνη:** Σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, ταυτόχρονη χορήγηση λοβαστατίνης και διγοξίνης δεν επέδρασε στις συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα.

**Υπογλυκαιμικά σκευάσματα χορηγούμενα από το στόμα:** Σε φαρμακοκινητικές μελέτες της λοβαστατίνης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, δεν υπήρξε αλληλεπίδραση του φαρμάκου με γλυπιζίδη ή με χλωροπρωπαμίδη.

**Άλλη ταυτόχρονα χορηγούμενη θεραπεία:** Μολονότι δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για αλληλεπιδράσεις, σε κλινικές μελέτες ή λοβαστατίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με β-αναστολείς, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (εκτός της βεραπαμίλης βλ.ανωτέρω) διουρητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χωρίς ένδειξη κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

#### **Άλλες αλληλεπιδράσεις**

Ο χυμός κίτρου περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά τα οποία αναστέλλουν το CYP 3A4 και μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα στο πλάσμα των φαρμάκων, που μεταβολίζονται μέσω του CYP 3A4. Η επίδραση της συνήθους κατανάλωσης (ένα ποτήρι 250ml/την ημέρα) είναι ελάχιστη (34% αύξηση στο πλάσμα της ενεργού ανασταλτικής δραστηριότητας της HMG-CoA ρεδουκτάσης, όπως μετρήθηκε στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου) και άνευ κλινικής σημασίας.

Ωστόσο, πολύ μεγάλες ποσότητες (πάνω από 1 λίτρο την ημέρα) αυξάνουν σημαντικά στο πλάσμα τα επίπεδα της ανασταλτικής δραστηριότητας της HMG-CoA ρεδουκτάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοβαστατίνη και θα πρέπει να αποφεύγονται.

#### **Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου για μυοπάθεια που προκαλείται από αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.**

Οι ιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν συνδυασμένη θεραπεία με λοβαστατίνη και με οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αλληλεπιδρούν, πρέπει να σταθμίζουν τα εν δυνάμει οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν με προσοχή τους ασθενείς, για οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου που ακολουθεί την αύξηση της δοσολογίας κάθε φαρμάκου.

Σε τέτοιες περιπτώσεις περιπτώσεις πρέπει να γίνονται περιδικοί προσδιορισμοί της CPK, χωρίς να υπάρχει κάποια ασφάλεια ότι αυτή η παρακολούθηση προλαμβάνει τη μυοπάθεια.

Η συνδυασμένη χρήση της λοβαστατίνης με φιβράτες ή νιασίνη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός και εάν το όφελος από την επιπλέον μεταβολή στα επίπεδα των λιπιδίων είναι πιθανόν να υπερτερεί έναντι του

αυξημένου κινδύνου από αυτό το συνδυασμό φαρμάκων. Συνδυασμοί φιβρατών ή νιασίνης με χαμηλές δόσεις λοβαστατίνης έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς να εμφανισθεί μυσπάθεια σε κλινικές μελέτες μικρής διάρκειας με προσεκτική παρακολούθηση.

Η προσθήκη τέτοιων φαρμάκων στη θεραπεία με αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης τυπικά παρέχει μικρή επιπρόσθετη μείωση στην LDL χοληστερόλη, αλλά μπορεί να επιτευχθούν επιπλέον μειώσεις στα τριγλυκερίδια και επιπλέον αυξήσεις στην HDL-χοληστερόλη. Εάν ένα από αυτά τα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με λοβαστατίνη η κλινική εμπειρία δείχνει ότι ο κίνδυνος για μυσπάθεια είναι μικρότερος με νιασίνη σε σχέση με τις φιβράτες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με λοβαστατίνη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, γεμφιβροζίλης, άλλες φιβράτες ή δόσεις νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1\text{g}/\text{ημερησίως}$ ), η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 10mg λοβαστατίνη και η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία δεν πρέπει γενικά να υπερβαίνει τα 20mg ημερησίως (βλ. Προειδοποιήσεις & Αλληλεπιδράσεις), καθώς ο κίνδυνος για μυσπάθεια αυξάνει σημαντικά με τις υψηλότερες δόσεις.

Η δοσολογία της λοβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 40mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη (βλ. Προειδοποιήσεις & Αλληλεπιδράσεις).

#### 4.6 Χρήση κατά την Κύηση και τη Γαλουχία

Επειδή δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια στις εγκυμονούσες γυναίκες και δεν υπάρχει εμφανές όφελος από τη θεραπεία με λοβαστατίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. Αντενδείξεις), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως μόλις διαπιστώνεται η εγκυμοσύνη.

Η λοβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνον όταν αυτές οι γυναίκες είναι εξαιρετικά απίθανο να συλλάβουν και έχουν ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους. Εάν η γυναίκα μείνει έγκυος ενώ ελάμβανε θεραπεία με λοβαστατίνη, το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν η λοβαστατίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή μία μικρή ποσότητα ενός άλλου φαρμάκου της ίδιας κατηγορίας εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και επειδή υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους εάν παίρνουν λοβαστατίνη (βλέπε ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ).

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να δείχνουν ότι η λοβαστατίνη επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η λοβαστατίνη είναι γενικά καλά ανεκτή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές. Ποσοστό λιγότερο από 1% των ασθενών απεσύρθη από τις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που διήρκεσαν έως 14 εβδομάδες, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στη λοβαστατίνη. Ένα ποσοστό περίπου 3% απεσύρθη από την επέκταση αυτών των μελετών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίστηκαν με τη λοβαστατίνη. Περίπου το ήμισυ αυτών των ασθενών διέκοψαν λόγω αύξησης των τρανσαμινασών στο ορό. Η μέση διάρκεια θεραπείας σε αυτές τις επεκτάσεις των μελετών ήταν 5,2 χρόνια.

Στη Μελέτη Εκτεταμένης Κλινικής Αξιολόγησης της λοβαστατίνης, EXCEL, το 4,6% των ασθενών που θεραπεύθηκαν έως 48 εβδομάδες διέκοψε λόγω κλινικών ή εργαστηριακών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες αξιολογήθηκαν από ερευνητές σαν δυνητικές, πιθανές, ή με βεβαιότητα σχετιζόμενες με τη θεραπεία με λοβαστατίνη. Η συχνότητα στην ομάδα placebo ήταν 2,5%.

#### Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ανακοινώθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν λοβαστατίνη σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα:

|                       | <b>Lovastatin<br/>(N=613)%</b> | <b>Placebo<br/>(N=82)%</b> | <b>Cholestyramine<br/>(N=86)%</b> | <b>Probucol<br/>(N=97)%</b> |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Γαστρεντερικές</b> |                                |                            |                                   |                             |
| Δυσκοιλιότητα         | 4,9                            | -                          | 34,1                              | 2,1                         |
| Διάρροια              | 5,5                            | 4,9                        | 8,0                               | 10,3                        |

|                                    |     |     |      |     |
|------------------------------------|-----|-----|------|-----|
| Δυσπεψία                           | 3,9 | -   | 13,6 | 3,1 |
| Μετεωρισμός                        | 6,4 | 2,4 | 21,6 | 2,1 |
| Επιγαστρικό άλγος/κράμπες          | 5,7 | 2,4 | 5,7  | 5,2 |
| Οπισθοστερνικός καύσος             | 1,6 | -   | 8,0  | -   |
| Ναυτία                             | 4,7 | 3,7 | 9,1  | 6,2 |
| <b>Μυοσκελετικές</b>               |     |     |      |     |
| Μυϊκές κράμπες                     | 1,1 | -   | 1,1  | -   |
| Μυαλγία                            | 2,4 | 1,2 | -    | -   |
| <b>Νευρικό Σύστημα/Ψυχιατρικές</b> |     |     |      |     |
| Ζάλη                               | 2,0 | 1,2 | -    | 1,0 |
| Κεφαλαλγία                         | 9,8 | 4,9 | 4,5  | 8,2 |
| <b>Δέρμα</b>                       |     |     |      |     |
| Εξάνθημα/κνησμός                   | 5,2 | -   | 4,5  | -   |
| <b>Ειδικές αισθήσεις</b>           |     |     |      |     |
| Θάμβος οράσεως                     | 1,5 | -   | 1,1  | 3,1 |
| Δυσγευσία                          | 0,8 | -   | 1,1  | -   |

#### Εργαστηριακά Ευρήματα

Έχει παρατηρηθεί εκσεσημασμένη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό (βλέπε ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ). Περίπου το 11% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) τουλάχιστον δύο φορές πάνω από τη φυσιολογική τιμή σε μία ή περισσότερες περιπτώσεις. Οι ανάλογες τιμές για τα φάρμακα ελέγχου ήταν : χολεστυραμίνη 9% και probucol 2%. Αυτό αποδόθηκε στο μη καρδιακό κλάσμα της CPK. Μεγάλη αύξηση της CPK έχει ανακοινωθεί σπάνια (βλέπε ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ).

#### Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες (μελέτη EXCEL):

Στην τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλη μελέτη EXCEL, διάρκειας 48 εβδομάδων, η λοβαστατίνη συγκρίθηκε με το placebo σε 8.245 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη 240-300 mg/dl) (6,2-7,8 mmol/l). Οι κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αξιολογήθηκαν σαν δυνητικές ή με βεβαιότητα σπειζόμενες με το φάρμακο σε  $\geq 1\%$  σε κάθε ομάδα θεραπείας αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν σε καμία περίπτωση στατιστικά σημαντική μεταξύ φαρμάκου και placebo.

|  | Placebo<br>(N=1663)% | Λοβαστατίνη<br>20mg qpm<br>(N=1642)% | Λοβαστατίνη<br>40mg qpm<br>(N=1645)% | Λοβαστατίνη<br>20mg b.i.d.<br>(N=1646)% | Λοβαστατίνη<br>40mg b.i.d<br>(N=1649)% |
|--|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| <b>Γενικές</b><br>Εξασθένιση                   | 1,4                  | 1,7                                  | 1,4                                  | 1,5                                     | 1,2                                    |
| <b>Διαταραχές του</b><br><b>γαστρεντερικού</b> |                      |                                      |                                      |   |  |
| Κοιλιακό άλγος                                 | 1,6                  | 2,0                                  | 2,0                                  | 2,2                                     | 2,5                                    |
| Δυσκοιλιότητα                                  | 1,9                  | 2,0                                  | 3,2                                  | 3,2                                     | 3,5                                    |
| Διάρροια                                       | 2,3                  | 2,6                                  | 2,4                                  | 2,2                                     | 2,6                                    |
| Δυσπεψία                                       | 1,9                  | 1,3                                  | 1,3                                  | 1,0                                     | 1,6                                    |
| Μετεωρισμός                                    | 4,2                  | 3,7                                  | 4,3                                  | 3,9                                     | 4,5                                    |
| Ναυτία   | 2,5                  | 1,9                                  | 2,5                                  | 2,2                                     | 2,2                                    |
| <b>Διαταραχές του</b><br><b>μυοσκελετικού</b>  |                      |                                      |                                      |   |  |
| Μυϊκές κράμπες                                 | 0,5                  | 0,6                                  | 0,8                                  | 1,1                                     | 1,0                                    |
| Μυαλγία  | 1,7                  | 2,6                                  | 1,8                                  | 2,2                                     | 3,2                                    |



|   |            |            |            |            |            |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Νευρικό Σύστημα/<br/>Ψυχιατρικές</b><br>Ζάλη<br>Κεφαλαλγία | 0,7<br>2,7 | 0,7<br>2,6 | 1,2<br>2,8 | 0,5<br>2,1 | 0,5<br>3,2 |
| <b>Δέρμα</b><br>Εξάνθημα                                      | 0,7        | 0,8        | 1,0        | 1,2        | 1,3        |
| <b>Ειδικές αισθήσεις</b><br>Θάμβος όρασης                     | 0,8        | 1,1        | 0,9        | 0,9        | 1,2        |

Άλλες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αξιολογήθηκαν σαν δυνητικές, πιθανές ή με βεβαιότητα σχετιζόμενες με το φάρμακο, με συχνότητα 0,5% έως 1,0% στις ομάδες θεραπείας αναφέρονται πιο πάνω. Σε όλες τις περιπτώσεις, η συχνότητα εμφάνισης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φαρμάκου και placebo.

**Γενικές:** Θωρακικό άλγος

**Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Παλινδρόμηση οξέος, ξηροστομία, έμετος.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού:** Άλγος στα κάτω άκρα, ωμαλγία, αρθραλγία.

**Νευρικό σύστημα/ψυχιατρικές:** Αϋπνία, παραισθησία

**Δέρμα:** Αλωπεκία, κνησμός. Ειδικές αισθήσεις: Οφθαλμικός ερεθισμός.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε ταυτόχρονη με χολεστυραμίνη, δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδόθηκαν σ'αυτήν την ταυτόχρονη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήσαν περιορισμένες σε σχέση με εκείνες που έχουν ανακοινωθεί προηγουμένως με λοβαστατίνη ή χολεστυραμίνη. Δεν χορηγήθηκαν άλλα φάρμακα που ελαττώνουν τα λιπίδια ταυτόχρονα με λοβαστατίνη, κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων μελετών.

Προκαταρκτικά στοιχεία συνηγορούν στο γεγονός ότι η προσθήκη probucol ή γεμφιβροζίλης στη θεραπεία με λοβαστατίνη δεν σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με εκείνη που επιτυγχάνεται με λοβαστατίνη σαν μονοθεραπεία.

Σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν μυοπάθεια έπαιρναν ταυτόχρονα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, γεμφιβροζίλη ή νιασίνη(νικοτινικό οξύ) (βλέπε ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, Μυοπάθεια./ Ραβδομύωση).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με φάρμακα της ίδιας κατηγορίας και δεν σημαίνει ότι σχετίζονται υποχρεωτικά με τη θεραπεία με λοβαστατίνη.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού:** Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις (κράμπες), μυαλγία, μυοπάθεια, ραβδομύωση, αρθραλγία..

**Νευρικό σύστημα:** Δυσλειτουργία συγκεκριμένων κρανιακών νεύρων (περιλαμβανομένων των διαταραχών της γεύσης, επηρεασμού των εξωφθαλμικών κινήσεων, πάρεσης προσώπου), τρόμος, ζάλη, ίλλιγος, απώλεια μνήμης, παραισθησία, περιφερική παράλυση νεύρων, ψυχικές διαταραχές, άγχος, αϋπνία, κατάθλιψη.

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** Σπάνια έχει αναφερθεί ένα εμφανές σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιελάμβανε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες εκδηλώσεις:

Αναφυλαξία, αγγειοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον με ερυθρηματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, αγγειίτιδα, πορφύρα, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, αιμολυτική αναιμία, θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), ηωσινοφιλία, αρθρίτιδα, αρθραλγία, κνίδωση, εξασθένιση, φωτοευαισθησία, πυρετό, ρίγη, έξαψη, κακουχία, δύσπνοια, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson.

**Διαταραχές του γαστρεντερικού:** Παγκρεατίτιδα, ηπατική περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, χολοστατικός ίκτερος, λιπώδεις μεταβολές στο ήπαρ και σπάνια κεραυνοβόλος κίρρωση, ηπατική νέκρωση και ηπάτωμα, ανορεξία, έμετος.

**Δέρμα:** Αλωπεκία, κνησμός. Έχουν ανακοινωθεί διάφορες δερματικές μεταβολές (π.χ. οζίδια, αποχρωματισμός, ξηρότητα δερματικών/βλεννογόνιων υμένων, μεταβολές κόμης/νυχιών.

**Αναπαραγωγικού συστήματος:** Γυναικομαστία, απώλεια libido, δυσλειτουργία στη σύση.

**Οφθαλμός:** Επιδείνωση καταρράκτη, θολερότητα φακών, οφθαλμοπληγία.

**Εργαστηριακές διαταραχές:** Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης, γGT και χολερυθρίνης, ανωμαλίες στη λειτουργία του θυρεοειδούς..

Σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν αναπτύξει μυοσίτιδα, έπαιρναν ταυτόχρονα θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή γεμφιβροζίλη (βλέπε ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες αδιευκρίνιστης αιτιολογικής συχέτισης:**

Νευρικό σύστημα: (έχει ανακοινωθεί μία μεμονωμένη περιπτώση περιφερικής νευροπάθειας). Η σχέση με τη λοβαστατίνη είναι αβέβαιη. Αναπόκριση σε οπτικά ερεθίσματα, μετρήσεις αγωγιμότητας των νευρών και ηλεκτρομυογραφία σε περισσότερους από 30 ασθενείς δεν έδειξαν στοιχεία νευροτοξικής επίδρασης της λοβαστατίνης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες :

- διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των εφιαλτών
- απώλεια μνήμης
- σεξουαλική δυσλειτουργία.
- κατάθλιψη
- εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου, ιδιαίτερα κατά την μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4.)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Μετά από την από του στόματος χορήγηση λοβαστατίνης σε ποντικούς, η μέση θανατηφόρος δόση που παρατηρήθηκε ήταν >15g/m<sup>2</sup>. Πέντε υγιείς εθελοντές έλαβαν εφάπαξ μέχρι 200mg λοβαστατίνης χωρίς να παρουσιασθούν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα και όλοι ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες. Η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε ήταν 5-6g. Μέχρι να αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία, δεν μπορεί να συστηθεί συγκεκριμένη αγωγή για την υπερδοσολογία με λοβαστατίνη. Η δυνατότητα απομάκρυνσης με αιμοδιύλιση της λοβαστατίνης και των μεταβολιτών της στον άνθρωπο δεν είναι προς το παρόν γνωστή.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC: C10AA02**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η λοβαστατίνη είναι μία λευκή, μη υγροσκοπική ,κρυσταλλική σκόνη αδιάλυτη στο νερό και ελαφρώς διαλυτή στην αιθανόλη, στη μεθανόλη και στο ακετονιτρίλιο.

Η λοβαστατίνη είναι {1S - [1α(R), 3α, 7β, 8β, (2S, 4S), 8αβ]} 1, 2, 3, 7, 8, 8α - hexahydro - 3,7 - dimethyl - 8 - [2-(tetrahydro - 4 -hydroxy - 6- oxo 2H - pyran-2yl)ethyl] - naphthalenyl 2 - methylbutanoate. Ο εμπειρικός τύπος της lovastatin είναι C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> και το μοριακό του βάρος είναι 404,55.

Η λοβαστατίνη είναι ένας παράγοντας που μειώνει τη χοληστερόλη και που απομονώθηκε από ένα στέλεχος του *Aspergillus terreus*.

Η λοβαστατίνη είναι ένας εξειδικευμένος αναστολέας της HMG-CoA ρεδοουκτάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή του HMG - CoA σε mevalonate. Ομως, σε θεραπευτικές δόσεις, το ένζυμο δεν αναστέλλεται τελείως επιτρέποντας έτσι να υπάρχουν διαθέσιμες σε βιολογικά απαραίτητες ποσότητες μεβαλονικού οξέος. Η μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ είναι ένα αρχικό στάδιο της οδού βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η λοβαστατίνη, που είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στην αντίστοιχη μορφή του β-υδροξυοξέος. Αυτό είναι ένας κύριος μεταβολίτης και ένας αναστολέας της 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρύλ-συνένζυμο Α(HMG-CoA) ρεδουκτάσης.

Η συμμετοχή λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, (LDL-χοληστερόλης) στην αθηρογένεση έχει σαφώς τεκμηριωθεί τόσο σε κλινικές και παθολογοανατομικές μελέτες, όσο και σε πολλές μελέτες σε πειραματόζωα.

Από επιδημιολογικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί πως η αυξημένη LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) χοληστερόλη και η μειωμένη HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) χοληστερόλη αποτελούν και οι δύο παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η μελέτη Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention (LRC-CPPT), η οποία συντονίστηκε από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH), μελέτησε άνδρες ηλικίας 35-59 ετών με επίπεδα χοληστερόλης 265mg/dl ή μεγαλύτερα επίπεδα LDL χοληστερόλης 175mg/dl (4,5 mmol/l) ή μεγαλύτερη και επίπεδα τριγλυκεριδίων όχι μεγαλύτερα από 300mg/dl. Αυτή η επταετής, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, έδειξε πως η μείωση της LDL - χοληστερόλης με δίαιτα και χολεστυραμίνη, μείωσε τη συχνότητα θανάτων από στεφανιαία νόσο και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου.

Η λοβαστατίνη έχει δείξει ότι μειώνει και τις φυσιολογικές και τις υψηλές συγκεντρώσεις της LDL - χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από την VLDL και καταβολίζεται κυρίως από τους υψηλούς συγγένειας LDL υποδοχείς. Η επίδραση των μεταβολών από τη λοβαστατίνη στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών - συμπεριλαμβανομένης και της μείωσης της χοληστερόλης του ορού - στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο μηχανισμός που επιτυγχάνεται η μείωση της LDL με τη λοβαστατίνη μπορεί να συμπεριλαμβάνει και τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης και την επαγωγή των LDL υποδοχέων με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή και/ή τον αυξημένο καταβολισμό της LDL-χοληστερόλης. Η απολιποπρωτεΐνη β επίσης μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοβαστατίνη επειδή κάθε LDL σωματίδιο περιέχει ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης β και επειδή υπάρχει λίγη απολιποπρωτεΐνη β σε άλλες λιποπρωτεΐνες, αυτό υποδεικνύει ότι η λοβαστατίνη δεν προκαλεί μόνον την απομάκρυνση της χοληστερόλης από την LDL, αλλά μειώνει επίσης τη συγκέντρωση των LDL σωματιδίων που κυκλοφορούν. Επιπλέον, η λοβαστατίνη αυξάνει την HDL χοληστερόλη και μειώνει την VLDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Δεν είναι γνωστή η επίδραση της λοβαστατίνης στην Lp(α), στο ινωδογόνο και σε άλλους ανεξάρτητους βιοχημικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η λοβαστατίνη είναι μια λακτόνη που υδρολύεται εύκολα in vivo στο αντίστοιχο β-υδροξυοξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA ρεδουκτάσης. Η αναστολή της HMG-CoA ρεδουκτάσης, είναι η βάση για μία ανάλυση στις φαρμακοκινητικές μελέτες των μεταβολιτών του β-υδροξυοξέος (δραστικοί αναστολείς) και μετά τη βασική υδρόλυση, των δραστικών και των αδρανών αναστολέων (ολικοί αναστολείς) στο πλάσμα μετά από χορήγηση λοβαστατίνης.

Μετά από μία δόση λοβαστατίνης από το στόμα ραδιοεπισημασμένου με <sup>14</sup>C στον άνθρωπο, το 10% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα και 83% στα κόπρανα. Το ποσοστό που απεκκρίνεται με τα κόπρανα αντιπροσωπεύει το ισοδύναμο του απορροφούμενου φαρμάκου που απεκκρίθηκε στο χολή, καθώς επίσης και όσο φάρμακο δεν απορροφήθηκε. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής ραδιενεργού δραστηριότητας (λοβαστατίνη <sup>14</sup>C μεταβολίτες) έφθασαν τις μέγιστες τιμές σε 2 ώρες και μειώθηκαν γρήγορα σε περίπου 10% των μέγιστων τιμών μετά από 24 ώρες από τη χορήγηση.

Η απορρόφηση της λοβαστατίνης, υπολογίστηκε σε σχέση με μια ενδοφλέβια δόση αναφοράς, σε κάθε ένα από τα τέσσερα είδη πειραματοζώων που δοκιμάστηκε και ήταν κατά μέσο όρο το 30% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης.

Μελέτες που έγιναν σε σκύλους, έδειξαν πως η λοβαστατίνη μεταφέρεται εκλεκτικά στο ήπαρ όπου επιτυγχάνονται εξαιρετικά υψηλότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με τους άλλους ιστούς. Η βιοδιαθεσιμότητα του απορροφούμενου φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία περιορίζεται από εκσεσημασμένη εκχύλιση κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ, τον πρωτογενή χώρο δράσης, με επακόλουθο την απέκκριση ισοδυνάμων του φαρμάκου στη χολή.

Σαν συνέπεια της εκτεταμένης ηπατικής εκχύλισης της λοβαστατίνης, η διαθεσιμότητα του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία είναι χαμηλή και ποικίλει.

Σε μία μελέτη της εφάπαξ δόσης σε τέσσερις υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, υπολογίστηκε ότι λιγότερο από το 5% μίας από του στόματος χορηγούμενης δόσης λοβαστατίνης φθάνει στη γενική κυκλοφορία με τη μορφή δραστικών αναστολέων. Μετά από χορήγηση δισκίων λοβαστατίνης, ο συντελεστής μεταβολής βασισμένος στη διαφοροποίηση των ατόμων, ήταν περίπου 40% για την περιοχή κάτω από την καμπύλη της ολικής ανασταλτικής ικανότητας στη γενική κυκλοφορία.

Τόσο η λοβαστατίνη και ο μεταβολίτης του, β-υδροξυοξύ, συνοδεύονται σε μεγάλο βαθμό (95%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Μελέτης σε πειραματόζωα έδειξαν πως η Iovastatin διαπερνά τον πλακούντα και το φράγμα αίματος - εγκεφάλου.

Οι κυριοδραστικοί μεταβολίτες που υπάρχουν στον ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδροξυοξύ της λοβαστατίνης, το 6 - υδροξύ παράγωγο του και οι δύο επιπλέον μεταβολίτες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και των δραστικών και των ολικών αναστολέων, σημειώθηκαν σε 2 έως 4 ώρες από τη χορήγηση της δόσης.

Ενώ η συνιστώμενη θεραπευτική δόση κυμαίνεται από 10 έως 80mg / ημέρα, η ανασταλτική ικανότητα στη γενική κυκλοφορία είναι γραμμική όπως τεκμηριώθηκε σε μία μελέτη με εφάπαξ δοσολογία, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δοσολογικά σχήματα Iovastatin από 60 μέχρι και 120mg. Με ένα δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ολικών αναστολέων, στο διάστημα μεταξύ δύο δόσεων, έφθασαν σε σταθερά επίπεδα μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης ημέρας θεραπείας και ήταν 1,5 φορές εκείνων που επιτεύχθηκαν με μία εφάπαξ χορήγηση. Όταν το Iovastatin χορηγήθηκε μετά από νηστεία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ολικών αναστολέων ήταν κατά μέσο όρο τα 2/3 αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το Iovastatin χορηγήθηκε αμέσως μετά από ένα συγκεκριμένο γεύμα.

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 10-30ml/min) οι συγκεντρώσεις των συνολικών αναστολέων στο πλάσμα, μετά εφάπαξ δόση λοβαστατίνης, ήταν περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές.

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

#### 1. Καρκινογένεση:

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 21 μηνών σε ποντικούς, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα ( $p < 0.05$ ) ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και αδενώματος στον αρσενικό και θηλυκό πληθυσμό, σε δόσεις 500mg/kg ημέρα.

Η δόση αυτή έχει ως αποτέλεσμα μία ολική έκθεση του φαρμάκου στο πλάσμα που αντιστοιχεί σε 3 έως 4 φορές εκείνης σε ανθρώπους στους οποίους δόθηκε η μέγιστη συνιστώμενη δόση λοβαστατίνης ( η έκθεση στο φάρμακο μετρήθηκε σαν το σύνολο της ανασταλτικής δραστηριότητας της HMG-CoA ρεδοουκτάσης σε εκχύλισμα πλάσματος).

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των καρκινωμάτων σε δόσεις 20 και 100mg/kg/ημέρα που αντιστοιχούν σε έκθεση στο φάρμακο 0,3 έως 2 φορές εκείνης των ανθρώπων σε δόση 80mg/ημέρα. Μία στατιστικά σημαντική αύξηση των πνευμονικών αδενωμάτων παρατηρήθηκε σε θηλυκά ποντίκια σε δόση εκ περίπου 4 φορές της έκθεσης των ανθρώπων στο φάρμακο.

(Μολονότι στα ποντίκια δόθηκαν 300 φορές την ανθρώπινη δόση με βάση το mg/kg βάρος σώματος, τα επίπεδα ολικής ανασταλτικής δραστηριότητας στο πλάσμα ήταν μίλις 4 φορές υψηλότερα στα ποντίκια από εκείνα των ανθρώπων στους οποίους χορηγήθηκαν 80mg λοβαστατίνης).

Υπήρξε μία αύξηση στη συχνότητα θηλώματος του μη αδενικού βλεννογόνου του στομάχου, σε ποντικούς με αρχική έκθεση στο φάρμακο που αντιστοιχεί σε μία έως 2 φορές εκείνης των ανθρώπων. Ο αδενικός βλεννογόνος δεν επηρεάστηκε. Ο ανθρώπινος στομάχος περιέχει μόνο αδενικό βλεννογόνο. Σε μία μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 24 μηνών σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μία θετική σε σχέση με τη δόση, ηπατοκυτταρική καρκινογένεση σε αρσενικούς αρουραίους με έκθεση στο φάρμακο μεταξύ 2-7 φορές εκείνης των ανθρώπων σε 80mg/kg/ημέρα..

Αύξηση της συχνότητας εμφάνισης νεοπλασμάτων στο θυρεοειδή σε αρσενικούς φαίνεται να σχετίζεται με τη θεραπεία, επειδή έχει παρατηρηθεί με άλλους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοουκτάσης.

Ένα χημικά παρόμοιο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας που χορηγήθηκε σε ποντίκια για 72 εβδομάδες σε 25,100 και 400mg/kg βάρους σώματος είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση περίπου κατά 3,15 και 33 φορές των μέσων επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα από την αντίστοιχη μέση συγκέντρωση του φαρμάκου στο ανθρώπινο πλάσμα (ολική ανασταλτική δραστηριότητα) μετά την από του στόματος χορήγηση δόσεων 40mg. Τα καρκινώματα στο ήπαρ αυξήθηκαν σημαντικά στις υψηλές δόσεις που δόθηκαν στα θηλυκά και στις μέσες καθώς και υψηλές δόσεις που δόθηκαν στα θηλυκά ποντίκια. Η φαρμακευτική αγωγή αύξησε επίσης σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων στους πνεύμονες στις μέτριες και υψηλές δόσεις τόσο των αρσενικών όσο και των θηλυκών ποντικών. Τα αδενώματα του αδένος Harderian (ένας αδένος

στους οφθαλμούς των τρωκτικών) ήσαν σημαντικά περισσότερα στις υψηλές δόσεις σε ποντίκια, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

2. Μεταλλαξιγένεση:

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη μεταλλαξιγένεσης σε μία δοκιμασία μετάλλαξης μικροβίου χρησιμοποιώντας μεταλλαγμένα στελέχη salmonella typhimurium με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση του ήπατος του αρουραίου και του ποντικού.

Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη βλάβης του γενετικού υλικού σε μία μέθοδο in vitro με αλκαλική έκλυση χρησιμοποιώντας ηπατοκύτταρα αρουραίου ή ποντικού, μία μελέτη μετάλλαξης V-79 κυττάρων θηλαστικών, μια μελέτη in vitro παρέκκλισης χρωμοσωμάτων σε CHO κύτταρα ή μία in vitro μέθοδο παρέκκλισης χρωμοσωμάτων σε μυελό των οστών του ποντικού.

3. Αναπαραγωγή

Η λοβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι δημιουργεί σκελετικές διμαρτίες, σε επίπεδα πλάσματος που αντιστοιχούν σε 40 φορές την ανθρώπιση έκθεση (για έμβρυο ποντικού) και 80 φορές την ανθρώπιση έκθεση (για έμβρυο αρουραίου) με βάση την επιφάνεια σώματος mg/m<sup>2</sup> (οι δόσεις ήταν 800mg/kg/ημέρα). Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές που να οφείλονται στο φάρμακο σε κανέναν από τους δύο πληθυσμούς στις πολλαπλές, 8 φορές (αρουραίους) ή 4 φορές (ποντικούς) με βάση την επιφάνεια σώματος. Δεν υπήρξαν διαμαρτίες σε κουνέλια που έλαβαν μέχρι 3 φορές την ανθρώπιση έκθεση (δόση 15mg/kg/ημέρα, ανώτατη δόση ανεκτικότητας).

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά συγγενών ανωμαλιών από την έκθεση του εμβρύου σε αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης. Υπήρξε ένα περιστατικό σοβαρής συγγενούς παραμόρφωσης των οστών, τραχειοοισοφαγικού συριγγίου και ατρησίας του πρωκτού(σχετιζόμενη με το φύμα VATER) σε ένα μερό του οποίου η μητέρα έλαβε λοβαστατίνη και dextroamphetamine sulfate κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

4. Γονιμότητα:

Ατροφία όρχεως σχετιζόμενη με το φάρμακο, μειωμένη σπερματογένεση, σπερματοκυτταρική εκφύλιση και σχηματισμός γιγαντοκυττάρων έχει παρατηρηθεί σε σκύλους που άρχισαν με 20mg/kg την ημέρα. Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί με ένα άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις του φαρμάκου σε μελέτες γονιμότητας σε αρουραίοι. Ωστόσο, σε μελέτες με ένα παρόμοιο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας παρουσιάσθηκε μείωση της γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους που θεραπεύθηκαν για 34 εβδομάδες με 25mg/kg σωματικού βάρους, αν και αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε μία επόμενη μελέτη γονιμότητας όπου χορηγήθηκε η ίδια δόση για 11 εβδομάδες (ολόκληρος ο κύκλος σπερματογένεσης περιλαμβανομένης της επιδιδυμικής ωρίμανσης). Σε αρουραίους που θεραπεύθηκαν με τον ίδιο αναστολέα της ρεδοκτάσης σε 180mg/kg την ημέρα, παρατηρήθηκε εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων (νέκρωση και απώλεια του σπερματογόνου επιθηλίου). Δεν παρουσιάσθηκαν μικροσκοπικές μεταβολές στους όρχεις των αρουραίων των ανωτέρω δύο μελετών. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει διευκρινισθεί.

**5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**6.2 ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ**

Δεν υπάρχουν

**6.3 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ**

**6.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**6.5 ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΕΩΣ - ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ**

Δεν απαιτούνται

**6.6 ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

**6.7 Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

## 7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **LOVASTATIN**, τροποποιείται ως εξής:

### ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

#### 1.1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ

#### 1.2 ΣΥΝΘΕΣΗ:

*Δραστική ουσία:* λοβαστατίνη

*Εκδοχα:*

#### 1.3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

#### 1.4 ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο 20mg περιέχει 20mg λοβαστατίνη

Κάθε δισκίο 40mg περιέχει 40mg λοβαστατίνη

#### 1.5 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

#### 1.6 ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες/Στατίνες (Αναστολέας της HMG-CoA Ρεδουκτάσης)

#### 1.7 ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

#### 1.8 ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ /ΣΥΣΚΕΥΑΣΤΗΣ

|  |
|--|
| <b>2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ</b> |
|--|

#### 2.1 ΓΕΝΙΚΑ

Η λοβαστατίνη μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα σας. Ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της HMG-CoA) ρεδουκτάσης.

#### 2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ελάττωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (τύπος IIa, IIb) μόνο όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα μόνα τους δεν είναι επαρκή.

Η λοβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τύπου III υπερλιποπρωτεϊναιμία ή με αύξηση της χοληστερόλης που οφείλεται σε αύξηση λιποπρωτεϊνών ενδιάμεσης πυκνότητας.

#### 2.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Δεν πρέπει να πάρετε λοβαστατίνη εάν:
- Έχετε υπερευαισθησία ή είστε αλλεργικός σε οποιαδήποτε συστατικά του φαρμάκου
- Έχετε ενεργό ηπατική νόσο ή έχετε ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό.

- Είστε έγκυος ή θηλάζετε

**Δεν χορηγείται στα παιδιά**

## **2.4 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

### **2.4.1 ΓΕΝΙΚΑ**

Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια ώστε να ελεγχθεί η υπερχοληστερολαιμία με κατάλληλη δίαιτα και άσκηση και να μειωθεί το σωματικό βάρος στους παχύσαρκους ασθενείς. Επίσης θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης άλλων ιατρικών προβλημάτων που πιθανόν υπάρχουν.

Ελέγξτε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το «όνομα προϊόντος» εάν:

- Έχετε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η λοβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια. Η πιθανότητα μυοπάθειας, μυοσίτιδας ή ραβδομύωσης εξετάζεται σε κάθε ασθενή με ανεξήγητες διάχυτες μυαλγίες, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία και / ή σημαντική αύξηση των τιμών της κινάσης της κρεατίνης (CK) .

Αναφέρατε στο γιατρό σας αμέσως ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία ιδίως αν συνοδεύεται από κακουχία ή πυρετό.

Εάν ο γιατρό σας κρίνει ότι πρέπει να μετρηθεί η κινάση της κρεατίνης δεν θα πρέπει να γίνει η μέτρηση μετά από επίπονη άσκηση ή επί παρουσίας οποιασδήποτε λογικοφανούς εναλλακτικής αιτίας που προκαλεί αύξηση της CK και η οποία κάνει δύσκολη την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά υψηλότερα από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια (περισσότερο από 5 φορές ), θα πρέπει να ξαναμετρηθούν μέσα σε 5 με 7 ημέρες το αργότερο για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Όπως με όλες τις άλλες στατίνες η λοβαστατίνη συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ραβδομύωση.

Το επίπεδο της κινάσης της κρεατίνης θα πρέπει να μετράται πριν την έναρξη της θεραπείας με λοβαστατίνη στις ακόλουθες περιπτώσεις: νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός, ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών, προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης, αλκοολισμός. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο κίνδυνος της θεραπείας θα εξετάζεται από το γιατρό σας σε σχέση με τα πιθανά ωφέλη και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά υψηλότερα από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια (περισσότερο από 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια ) πριν την έναρξη της αγωγής, το φάρμακο δεν θα σας χορηγηθεί.

Εάν τα μυϊκά συμπτώματα όπως πόνος, αδυναμία ή κράμπες συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν λοβαστατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά βρεθούν σημαντικά υψηλά (περισσότερο από 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι μικρότερα από ή ίσα με 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια, ο γιατρός θα εξετάσει αν θα διακοπεί η θεραπεία.

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα, τότε θα μελετηθεί από το γιατρό σας η επανέναρξη της θεραπείας της λοβαστατίνης ή κάποιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δυνατή δόση και κάτω από στενή παρακολούθηση.

Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε ιατρικό πρόβλημα έχετε ή είχατε στο παρελθόν και για κάθε είδους αλλεργία.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν καταναλώνετε μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου ή εάν κατά τις εργαστηριακές εξετάσεις παρατηρήθηκαν μεταβολές στα επίπεδα των τρανσαμινασών. Αν τα επίπεδα αυξηθούν 3 φορές ή περισσότερο και αυτή η αύξηση επιμένει το φάρμακο πρέπει να διακοπεί. Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας εάν κατά τις εργαστηριακές εξετάσεις παρατηρήθηκαν μεταβολές της CPK ή άλλων παραμέτρων. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να διενεργούνται περιοδικά σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε βαρεία νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρά προβλήματα μεταβολισμού, τραύματα, ενδοκρινικές ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μη ελεγχόμενους σπασμούς, σοβαρή οξεία λοίμωξη, υπόταση ή εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση.

#### **2.4.2 Ηλικιωμένοι**

Η λοβαστατίνη είναι αποτελεσματική και γενικά καλά ανεκτή τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους νεώτερους ασθενείς.

Προσοχή απαιτείται εάν πάσχετε από βαρεία νεφρική ανεπάρκεια.

#### **2.4.3 Κύηση**

*Δεν πρέπει να πάρετε lovastatin εάν είστε έγκυος.*

Η λοβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι σε ηλικία τεκνοποίησης μόνον όταν αυτές οι γυναίκες δεν υπάρχει περίπτωση να τεκνοποιήσουν.

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια θεραπείας, η λοβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί και να ενημερώσει αμέσως το γιατρό της.

#### **2.4.4 Γαλουχία**

Οι γυναίκες που παίρνουν lovastatin δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους.

#### **2.4.5 Παιδιά-Εφηβοί**

Δεν ενδείκνυται η χρήση της lovastatin σε παιδιά και εφήβους. Δεν υπάρχουν μελέτες σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών.

#### **2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η λοβαστατίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα**

Καμμία

### **2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες**

Ενημερώστε το γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε ή που σχεδιάζετε να πάρετε, καθώς και εκείνα που παίρνετε χωρίς ιατρική συνταγή, διότι μπορεί να μεταβληθεί η δράση τους ή η αποτελεσματικότητά τους ή να παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συγχωρήγηση τους. Θα πρέπει να ενημερώστε οποιοδήποτε γιατρό σας συνταγογραφεί νέα φάρμακα, ότι λαμβάνετε λοβαστατίνη.

Επειδή εάν λάβετε λοβαστατίνη με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος μυϊκών προβλημάτων, (Βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες), είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας εάν λαμβάνετε :

- ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης
- αντιμυκητιασικά (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη),
- τα αντιβιοτικά ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη,
- αναστολείς πρωτεασών HIV (όπως ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη και σακουίναβίρη),
- το αντικαταθλιπτικό νεφαζοδόνη,
- αμιωδαρόνη (φάρμακο για την θεραπεία της αρρυθμίας)
- βεραπαμίλη ( φάρμακα για την θεραπεία της υπέρτασης ή της στηθάγχης )
- γεμφοβοζίλη, άλλες φιβράτες, μεγάλες δόσεις ( $\geq 1g/$  ημερησίως) νιασίνης ή νικοτινικού οξέος.

Γενικά η χορήγηση της λοβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV ή νεφαζοδόνη πρέπει να αποφεύγεται.

Η συνδυασμένη χορήγηση της λοβαστατίνης με φιβράτες ή νιασίνη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν κατά την κρίση του γιατρού το όφελος περαιτέρω μεταβολής των επιπέδων των λιπιδίων είναι πιθανόν να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου αυτού του συνδυασμού φαρμάκων.

Η συνδυασμένη χορήγηση της λοβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 40mg ημερησίως με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια (βλ. και Δοσολογία)



Είναι επίσης αναγκαίο να πείτε στο γιατρό σας εάν λαμβάνετε αντιπηκτικά (φάρμακα που προστατεύουν από τους θρόμβους όπως η βαρφαρίνη, φενπροκουμόνη ή ακενοκουμαρόλη) ή χυμό κίτρου ( άνω του 1l την ημέρα ).

## 2.6 Δοσολογία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε ειδική δίαιτα που ελαττώνει τη χοληστερόλη πριν του χορηγηθεί λοβαστατίνη και θα πρέπει να συνεχίσει αυτή τη δίαιτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοβαστατίνη .Η λοβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται με τα γεύματα. Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση είναι 20mg χορηγούμενη μια φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα.

Σε ασθενείς που απαιτείται μείωση της LDL χοληστερόλης 20% ή περισσότερο, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 20mg ημερησίως. Σε ασθενείς όμως που απαιτείται μικρότερη μείωση, η αρχική δόση μπορεί να είναι 10mg ημερησίως. Στους ασθενείς με πολύ αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό (π.χ >300mg/dl [7,8 mmol/L] υπό δίαιτα), ο γιατρός μπορεί να συστήσει έναρξη θεραπείας με Iovastatin 40mg την ημέρα.

Η συνιστώμενη δοσολογία κυμαίνεται από 20-80mg την ημέρα, μία φορά την ημέρα ή σε διαιρεμένες δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80mg την ημέρα.

Αναπροσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται μεμονωμένα ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Τα επίπεδα της χοληστερόλης θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά και ο γιατρός σας θα εξετάζει την πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας της λοβαστατίνης, εάν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειωθούν κάτω από τα προβλεπόμενα 75mg/Dl (1,94mmol/L) ή τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος μειωθούν κάτω από τα 140mg/Dl (3,6mmol/L).

## Συνδυασμένη θεραπεία

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της λοβαστατίνης στη μείωση της χοληστερόλης και της ρητίνης ανταλλαγής ιόντων της χολεστυραμίνης στην απομάκρυνση των χολικών οξέων είναι αθροιστική.

Σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα με λοβαστατίνη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, γεμφιβροζίλη, ή άλλες φιβράτες ή δόσεις νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1g$ /ημερησίως), η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 10mg λοβαστατίνη και η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία δεν πρέπει γενικά να υπερβαίνει τα 20mg ημερησίως (βλέπε Προειδοποιήσεις & Αλληλεπιδράσεις).

Η δοσολογία της λοβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη (βλ. Προειδοποιήσεις & Αλληλεπιδράσεις).

## Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min θα πρέπει αύξηση της δοσολογίας πάνω από 20mg ημερησίως να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή και όπου κρίνεται αναγκαία.

## Παιδιατρική χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παιδιά και τους εφήβους και δια τούτο δεν συνιστάται η θεραπεία με λοβαστατίνη. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών.

## 2.7 Υπερδοσολογία

Στην περίπτωση που πάρετε εκ λάθους μεγάλη ποσότητα φαρμάκου επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή το Κέντρο Δηλητηριάσεων.

Τηλ.Κέντρου Δηλητηριάσεων 210.7793.777.

## 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η λοβαστατίνη είναι γενικά καλά ανεκτή. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και μικρής διάρκειας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Γαστρεντερικές: δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος/κράμπες, οπισθοεντερικός καύσος, ναυτία.

Μυοσκελετικές: μυϊκές κράμπες, μυαλγία, εξασθένιση

Νευρικό σύστημα: ζάλη, πονοκέφαλος

Δέρμα: εξάνθημα, κνησμός

Ειδικές αισθήσεις: θάμβος όρασης, δυσγευσία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με συμπτώματα πόνου, δύσπνοιας, πόνων στις αρθρώσεις κλπ

Μεταβολή στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων: Αύξηση κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), αύξηση των τρανσαμινασών.

Επειδή τα μυϊκά προβλήματα μπορεί να είναι πολύ σοβαρά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν σας παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα αν συνδυάζονται με κακουχία ή πυρετό (βλ. Προειδοποιήσεις)..

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της αύπνιας και των εφιαλτών
- απώλεια μνήμης
- σεξουαλικές δυσκολίες
- κατάθλιψη
- προβλήματα στην αναπνοή συμπεριλαμβανομένου του επίμονου βήχα και/ή δύσπνοια ή πυρετός.

Όπως με κάθε συνταγογραφούμενο φάρμακο, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιασθούν σπάνια και ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι σοβαρές.

Ενημερωθείτε περισσότερο από το ιατρό σας, ο οποίος διαθέτει ένα πληρέστερο κατάλογο σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν σας παρουσιασθεί οποιοδήποτε ασυνήθιστο σύμπτωμα ή κάποιο σύμπτωμα επιμένει ή επιδεινώνεται.

## 2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε κάποια δόση

Προσπαθήστε να παίρνετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Ωστόσο εάν παραλείψετε μία δόση, μην πάρετε άλλη πρόσθετη δόση αλλά απλά συνεχίστε το συνηθισμένο σας πρόγραμμα.

## 2.10 Ημερομηνία λήξεως του προϊόντος

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία που αναγράφεται στον περικέτι με τέσσερα νούμερα μετά το EXP.

Τα πρώτα δύο νούμερα δείχνουν το μήνα ενώ τα δύο τελευταία δύο νούμερα δείχνουν το χρόνο.

## 2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

## 2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

## 2 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείται για κάποια άλλη πάθηση χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί τον ιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από τον ιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.

- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

### **3 ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή

3.Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

**Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 12596/3-3-2004 Εγκύκλιος του ΕΟΦ.**

#### **Αποδέκτης:**

ΕΤ.: ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  
ΟΔΟΣ ΤΑΤΟΪΟΥ 18<sup>ο</sup> χλμ  
ΕΘΝ.ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ-ΛΑΜΙΑΣ  
146 71 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

**Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ Δ. ΔΥΕΠ**

**ANNA ΚΑΤΣΙΦΗ**

#### **ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:**

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων  
ΜΣ/ΕΓΚ-2012