

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Holetar 20 mg tablete

Holetar 40 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg ali 40 mg lovastatina.

### Pomožni snovi z znanim učinkom:

- laktoza:  
Holetar 20 mg tablete vsebuje 138,96 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 132,01 mg laktoze.  
Holetar 40 mg tablete vsebuje 277,92 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 264,03 mg laktoze.
- kinolinsko rumeno (E104):  
Holetar 40 mg tablete vsebuje 0,03 mg kinolinsko rumenega (E104).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Holetar 20 mg tablete: okrogle, rahlo izbočene, svetlo modre, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Holetar 40 mg tablete: okrogle, rahlo izbočene, svetlo zelene, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### *Hiperlipidemija*

Lovastatin zmanjšuje povečano koncentracijo skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov pri bolnikih s primarno hiperlipidemijo (tipov IIa in IIb) vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, poligeno hiperholesterolemijo in kombinirano hiperlipidemijo.

#### *Koronarna srčna bolezen*

Pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo lovastatin zmanjšuje količino maščob v krvi in tako upočasni napredovanje ateroskleroze koronarnih žil.

Zdravljenje z lovastatinom mora spremljati ustrezna dieta.

Lovastatin je namenjen zdravljenju hiperlipidemije in koronarne srčne bolezni, kadar zgolj z dieto in drugimi nefarmakološkimi ukrepi ne dosežemo zadovoljivega učinka.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Holetar je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, ki jo mora nadaljevati med zdravljenjem.

#### Odmerjanje

#### *Hiperholesterolemija*

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Običajni začetni odmerek je 20 mg na dan, ki ga bolnik vzame kot enkratni odmerek ob večernem obroku. Pokazalo se je, da so enkratni dnevni odmerki, dani z večernim obrokom, učinkovitejši kot enaki odmerki, dani z jutranjim obrokom. Morda je razlog za to, da se holesterol sintetizira predvsem ponoči. Pri bolnikih z blago do zmerno hiperholesterolemijo je lahko začetni odmerek 10 mg zdravila Holetar. Po potrebi lahko odmerek povečamo, vendar ne prej kot po štirih tednih zdravljenja in do največ 80 mg na dan. Možno je jemanje enkratnih odmerkov ali jemanje razdeljenih odmerkov z jutranjim in večernim obrokom. Jemanje razdeljenih odmerkov (tj. dvakrat na dan) je običajno nekoliko učinkovitejše kot jemanje enkratnih dnevni odmerkov.

Odmerek lovastatina je treba zmanjšati, če se vrednost holesterola LDL zmanjša na manj kot 1,94 mmol/l (75 mg/dl) ali če se vrednost skupnega holesterola v plazmi zmanjša na manj kot 3,6 mmol/l (140 mg/dl).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Koronarna srčna bolezen*

V študijah koronarne ateroskleroze, v katerih so bolnikom dajali lovastatin v kombinaciji z drugimi zdravili ali v monoterapiji, so odmerki znašali od 20 do 80 mg na dan, dajali pa so jih kot enkratne odmerke ali v razdeljenih odmerkih. V dveh študijah z lovastatinom v monoterapiji so odmerek zmanjšali, če se je vrednost skupnega holesterola v plazmi zmanjšala na manj kot 2,85 mmol/l (110 mg/dl) ali če se je vrednost holesterola LDL zmanjšala na manj kot 2,1 mmol/l (80 mg/dl).

##### *Sočasno zdravljenje*

Zdravilo Holetar je učinkovito v monoterapiji ali v kombinaciji z adsorbenti žolčnih kislin. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Holetar jemljejo ciklosporin, danazol, gemfibrozil, druge fibrate ali niacin v odmerkih, ki znižujejo lipide ( $\geq 1$  g/dan), odmerek zdravila Holetar ne sme biti večji od 20 mg na dan. Pri bolnikih, ki zdravilo Holetar jemljejo skupaj z amiodaronom ali verapamilom, odmerek zdravila Holetar ne sme preseči 40 mg na dan. (Glejte poglavji 4.4 in 4.5.)

##### *Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem*

Ker se zdravilo Holetar ne izloča v veliki meri preko ledvic, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z napredujočim oslABLjenim ledvičnim delovanjem (kreatininskim očistkom manjšim od 30 ml/min) moramo pretehtati tveganje jemanja dnevnih odmerkov, večjih od 20 mg, ter pri povečanju odmerkov pazljivo spremljati njihovo stanje.

##### *Pediatrična populacija (starost do 18 let)*

Varnost in učinkovitost lovastatina pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

##### *Uporaba pri starejših*

Prilagoditve odmerka zaradi bolnikove starosti niso potrebne.

##### *Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem*

Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je med zdravljenjem z zdravilom Holetar potrebna previdnost.

#### Način uporabe

Zdravilo Holetar lahko vzamete kot enkratni dnevni odmerek ali v obliki razdeljenih odmerkov z jutranjim in večernim obrokom.

### **4.3 Kontraindikacije**

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravilo Holetar je kontraindicirano:

- pri preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri aktivnih jetrnih boleznih ali nepojasnjenih, stalno zvišanih vrednostih serumskih transaminaz,
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6),
- pri sočasnem jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, zaviralcev proteaze HIV, eritromicina, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Miopatija/rabdomioliza

Podobno kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA tudi lovastatin občasno povzroča miopatijo, ki se kaže kot mišična bolečina, občutljivost ali šibkost mišic in povečana vrednost kreatin kinaze (CK) na več kot 10-kratno zgornjo normalno vrednost (ZNV). Miopatija se včasih izraža v obliki rabdomiolize z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje; v redkih primerih je nastopila smrt. Tveganje za pojav miopatije je povečano pri visoki aktivnosti reduktaze HMG CoA v plazmi.

Tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize se poveča, če bolnik sočasno jemlje lovastatin in naslednja zdravila:

- Močne zaviralce CYP3A4, npr. itraconazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralce proteaze HIV ali nefazodon, zlasti z večjimi odmerki lovastatina (glejte poglavja 4.3 in 4.5).
- Zdravila za zniževanje lipidov, ki lahko že v monoterapiji povzročijo miopatijo: gemfibrozil, drugi fibrati ali niacin v odmerkih, ki znižujejo lipide ( $\geq 1$  g/dan), zlasti z večjimi odmerki lovastatina (glejte poglavje 4.5).
- Druga zdravila: ciklosporin ali danazol, zlasti z večjimi odmerki lovastatina.
- Amiodaron ali verapamil: sočasno jemanje amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki zelo sorodnega zdravila iz skupine zaviralcev reduktaze HMG CoA poveča tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize (glejte poglavje 4.5).

Fusidno kislino: sočasno jemanje fusidne kisline z zelo sorodnim zdravilom iz skupine zaviralcev reduktaze HMG CoA lahko poveča tveganje za pojav miopatije (glejte poglavje 4.5).

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG CoA je tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize odvisno od odmerka. V klinični študiji (EXCEL), v kateri so bolnike skrbno spremljali in v kateri so izključili nekatera zdravila, ki medsebojno delujejo z lovastatinom, se je miopatija pojavila pri enem bolniku od 4933 bolnikov, ki so 48 tednov prejeli lovastatin v odmerkih od 20 do 40 mg na dan, in pri štirih bolnikih od 1649 bolnikov, ki so prejeli 80 mg dnevno.

##### Meritve kreatin kinaze

Merjenje kreatin kinaze (CK) se ne sme opravljati po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti kateregakoli verjetnega drugega vzroka porasta CK, saj je v takih okoliščinah težko interpretirati izmerjeno vrednost. Če je izhodiščna vrednost CK pomembno zvišana ( $> 5 \times$  ZNV (zgornja normalna vrednost)), je treba rezultat potrditi z meritvijo v 5 do 7 dneh po prvi meritvi.

Zdravljenje z zdravilom Holetar lahko poveča vrednosti kreatin kinaze (CK) v serumu, kar moramo upoštevati pri diferencialni diagnozi bolečine za prsnico.

##### Pred zdravljenjem

Vsem bolnikom, ki se začnejo zdraviti z lovastatinom ali pri katerih povečamo odmerek lovastatina, je treba svetovati v zvezi s tveganjem za miopatijo. Povedati jim je treba, naj takoj sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabele mišice.

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki, zaradi katerih so nagnjeni k rabdomiolizi. Da bi določili referenčno izhodiščno vrednost, je treba izmeriti raven CK pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- pri starejših (> 70 let),
- pri ledvični okvari,
- pri nenadzorovanem hipotiroidizmu,
- pri osebni ali družinski anamnezi prirojenih mišičnih motenj,
- pri bolnikih s toksičnimi učinki statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- pri zlorabi alkohola.

V takih primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na potencialno korist, pri čemer se priporoča klinični nadzor. Če je pri bolniku že prej prišlo do mišične okvare pri zdravljenju s fibratom ali statinom, je treba zdravljenje z drugim zdravilom istega razreda uvesti previdno. Če je izhodiščna vrednost CK pomembno zvišana (> 5 x ZNV), zdravljenja ne smemo začeti.

#### Med zdravljenjem

Če se med zdravljenjem s statinom pojavijo bolečine v mišicah, mišična oslabeledost ali krči, je treba bolniku izmeriti vrednost CK. Če je ta vrednost pomembno zvišana (> 5 x ZNV), ne da bi bil bolnik prej izpostavljen velikemu telesnemu naporu, je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevno nelagodje, lahko razmislimo o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost CK < 5 x ZNV. Če iz kateregakoli drugega vzroka sumimo na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti. Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Če simptomi izginejo in se raven CK normalizira, lahko razmislimo o ponovni uvedbi statina ali o uvedbi drugega statina v najmanjšem odmerku ob skrbnem nadzoru.

Zdravljenje z lovastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovano večjo operacijo ter ob vsaki hujši akutni bolezni ali večji nujni operaciji.

#### Posledično:

1. Sočasni uporabi lovastatina in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, zaviralcev proteaze HIV ali nefazodona) se je treba izogibati. Če se jemanju itrakonazola, ketokonazola, eritromicina, klaritromicina ali telitromicina ni mogoče izogniti, je treba med zdravljenjem začasno prekiniti jemanje lovastatina. Izogibati se je treba tudi sočasni uporabi drugih zdravil, za katere velja, da imajo pri terapevtskih odmerkih močan zaviralen učinek na CYP3A4, razen če korist kombiniranega zdravljenja odtehta povečano tveganje.
2. Pri bolnikih, ki sočasno prejema ciklosporin, danazol, gemfibrozil, druge fibrate ali niacin v odmerkih, ki znižujejo lipide ( $\geq 1$  g/dan), odmerek lovastatina ne sme preseči 20 mg na dan. Sočasni uporabi lovastatina z gemfibrozilom se je treba izogibati, razen če je verjetno, da bo korist dodatne spremembe koncentracije lipidov odtehtala povečano tveganje ob uporabi te kombinacije. Koristi uporabe lovastatina pri bolnikih, ki prejema druge fibrate, niacin, ciklosporin ali danazol, je treba previdno pretehtati glede na tveganja uporabe teh kombinacij. Ob dodatku fibratov ali niacina lovastatinu običajno pride le do majhnega dodatnega znižanja holesterola LDL, lahko pa pride do dodatnega znižanja trigliceridov in dodatnega zvišanja holesterola HDL. V majhnih, kratkoročnih kliničnih študijah, v katerih so bolnike skrbno spremljali, se pri uporabi kombinacij fibratov ali niacina z majhnimi odmerki lovastatina ni pojavila miopatija.

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

3. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo amiodaron ali verapamil, odmerek lovastatina ne sme preseči 40 mg na dan. Sočasnemu jemanju lovastatina v odmerkih, večjih od 40 mg na dan, z amiodaronom ali verapamilom se je treba izogibati, razen če je verjetno, da bo korist zdravljenja odtehtala povečano tveganje za pojav miopatije.
4. Bolnike, ki se zdravijo s fusidno kislino in lovastatinom, je treba skrbno spremljati. V poštev lahko pride začasna prekinitve zdravljenja z lovastatinom.
5. Vsem bolnikom, ki se začnejo zdraviti z lovastatinom ali pri katerih povečamo odmerek lovastatina, je treba svetovati v zvezi s tveganjem za miopatijo. Povedati jim je treba, naj takoj sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic. Pri diagnozi miopatije ali sumu nanjo je treba zdravljenje z lovastatinom takoj prekiniti. Prisotnost teh simptomov in/ali vrednost CK > 10 x ZNV kažeta na miopatijo. V večini primerov, ko so bolniki hitro prenehali z zdravljenjem, so mišični simptomi in zvišanje CK izginili. Pri bolnikih, ki se začnejo zdraviti z lovastatinom ali pri katerih povečamo odmerek lovastatina, lahko razmislimo o rednih meritvah CK, vendar ni nobenega zagotovila, da bo to preprečilo pojav miopatije.
6. Veliko bolnikov, pri katerih se je med zdravljenjem z lovastatinom pojavila rabdomioliza, je imelo v anamnezi zdravstvene komplikacije, vključno z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, običajno kot posledico dolgotrajne sladkorne bolezni. Takšne bolnike je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z lovastatinom je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovano večjo operacijo ter ob vsaki hujši akutni bolezni ali večji nujni operaciji.

#### Učinki na jetra

V začetnih kliničnih študijah so se pri nekaj bolnikih pojavile znatno (> 3 x ZNV) povišane vrednosti transaminaz, običajno 3 do 12 mesecev po začetku zdravljenja z lovastatinom, toda brez pojava zlatenice ali drugih kliničnih znakov ali simptomov. Ni bilo dokazov o preobčutljivosti. Pri enem od teh bolnikov so opravili jetrno biopsijo, ki je pokazala blag žariščni hepatitis. Pri nekaterih od teh bolnikov so bile vrednosti jetrnih testov spremenjene že pred zdravljenjem z lovastatinom in/ali je šlo za zaužitje znatnih količin alkohola. Pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje zaradi povišanih transaminaz začasno prekinili ali opustili, vključno z bolnikom, pri katerem so opravili jetrno biopsijo, se je raven transaminaz počasi znižala na raven pred zdravljenjem.

V 48-tedenski študiji EXCEL pri 8.245 bolnikih je bila pogostnost znatno (> 3 x ZNV) povišanih vrednosti serumskih transaminaz 0,1 % pri placebo, 0,1 % pri 20 mg lovastatina na dan, 0,9 % pri 40 mg lovastatina na dan in 1,5 % pri 80 mg lovastatina na dan.

Teste jetrnega delovanja je priporočljivo opraviti pred začetkom uvedbe zdravljenja pri bolnikih, ki imajo v anamnezi jetrno bolezen, ali ob kakršnikoli drugi klinični indikaciji. Jetrni testi so priporočljivi pri vseh bolnikih pred uvedbo odmerka po 40 mg ali več na dan in nato vsakokrat, ko je to klinično indicirano.

Če se raven serumskih transaminaz poveča na več kot trikratno ZNV, je treba pretehtati morebitno tveganje nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Holetar glede na pričakovane koristi. Meritev transaminaz je treba ponovno opraviti; če so povišanja stalna ali če se stopnjujejo, je treba zdravljenje prekiniti.

Kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov so pri zdravljenju z lovastatinom poročali o zmernem (< 3 x ZNV) povišanju serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Te spremembe so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja z lovastatinom, običajno so bile prehodne, brez spremljajočih simptomov in niso zahtevale prekinitve zdravljenja.

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen. Aktivna jetrna bolezen ali nepojasnjeno stalno povišanje serumskih transaminaz sta kontraindikaciji za uporabo zdravila Holetar (glejte poglavje 4.3).

#### Ocena vpliva na oči

Pogostnost motnosti očesne leče se s staranjem običajno povečuje, tudi če oseba ne jemlje nobenih zdravil. Podatki iz dolgoročnih kliničnih študij niso pokazali škodljivega učinka lovastatina na očesno lečo pri človeku.

#### Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski pljučni bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Starejši

V nadzorovani študij pri bolnikih, starejših od 60 let, je bila učinkovitost podobna tisti pri celotni populaciji in ni bilo očitnega povečanja pogostnosti kliničnih ali laboratorijskih neželenih učinkov.

#### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Pri bolnikih z redko homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bil lovastatin manj učinkovit, kar je lahko posledica tega, da ti bolniki nimajo funkcionalnih receptorjev LDL. Zdi se, da je pri teh bolnikih verjetneje, da bo lovastatin povzročil povišanje serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.8).

#### Hipertrigliceridemija

Zdravilo Holetar ima samo zmeren učinek zniževanja trigliceridov in ni indicirano, kadar največjo težavo predstavlja hipertrigliceridemija (tj. pri tipih hiperlipidemije I, IV in V).

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni v prihodnosti, povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebna enaka formalna obravnava kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj ga odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja z jemanjem statinov. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pri ženskah v rodni dobi, ki nimajo ustrezne kontracepcije, jemanje zdravila Holetar odsvetujemo.

#### Pediatrična populacija

V omejenih nadzorovanih študijah (glejte poglavji 4.8 in 5.1) niso ugotovili zaznavnih učinkov na rast ali spolno dozorevanje pri mladostnikih ter na dolžino menstrualnega cikla pri mladostnicah. Dekletom je treba svetovati glede izbire ustrezne kontracepcije med zdravljenjem z lovastatinom (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Lovastatina niso zadostno preučili pri otrocih pred puberteto in dekletih pred menarho ter pri bolnikih, mlajših od 10 let.

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Holetar vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Holetar 40 mg tablete vsebuje kinolinsko rumeno (E104). Lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Interakcije z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4

Lovastatin se presnavlja s pomočjo CYP3A4, nima pa zaviralnega učinka na CYP3A4, zato ni pričakovati, da bo vplival na plazemsko koncentracijo drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Močni zaviralci CYP3A4 (navedeni spodaj) zmanjšajo izločanje lovastatina in tako povečajo tveganje za nastanek miopatije.

Glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Itrakonazol  
Ketokonazol  
Eritromicin  
Klaritromicin  
Telitromicin  
Zaviralci proteaze HIV  
Nefazodon

##### Interakcije z zdravili za zniževanje lipidov, ki lahko že v monoterapiji povzročijo miopatijo

Tveganje za pojav miopatije povečajo tudi naslednja zdravila za zniževanje lipidov, ki niso močni zaviralci CYP3A4, vendar lahko že v monoterapiji povzročijo miopatijo.

Glejte poglavje 4.4.

Gemfibrozil  
Drugi fibrati  
Niacin (nikotinska kislina) ( $\geq 1$  g/dan)

##### Interakcije z drugimi zdravili

Ciklosporin ali danazol: sočasno jemanje ciklosporina ali danazola, zlasti z večjimi odmerki lovastatina, poveča tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize (glejte poglavje 4.4).

Amiodaron ali verapamil: sočasno jemanje amiodarona ali verapamila z večjimi odmerki sorodnega zdravila iz skupine zaviralcev reduktaze HMG CoA poveča tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize (glejte poglavje 4.4).

Fusidna kislina: sočasno jemanje fusidne kisline s sorodnim zdravilom iz skupine zaviralcev reduktaze HMG CoA lahko poveča tveganje za pojav miopatije (glejte poglavje 4.4).

##### Druge interakcije

Grenivkin sok vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Učinek običajno zaužite količine (250 ml na dan) je minimalen (34-odstotno povečanje zaviralne aktivnosti na reduktazo HMG CoA v plazmi glede na meritev površine pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa) in ni klinično pomemben. Vendar pa zelo velike količine zaužitega grenivkinega soka (več kot 1 liter na dan) med zdravljenjem z lovastatinom znatno povečajo aktivnost zaviranja reduktaze HMG CoA v plazmi. Pitju velikih količin grenivkinega soka se je zato treba izogibati.

##### Kumarinski derivati

Pri nekaterih bolnikih lahko med sočasno uporabo lovastatina in kumarinskih antikoagulantov pride do podaljšanja protrombinskega časa. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, je priporočljivo določiti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja z lovastatinom in dovolj pogosto v zgodnji fazi zdravljenja, da bi se prepričali, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Potem ko je enkrat dokumentiran stabilen protrombinski čas, lahko protrombinski čas spremljamo v razmikih, ki so sicer priporočeni za bolnike, ki jemljejo kumarinske antikoagulate. Ob spremembi odmerka

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

lovastatina je treba ponoviti enak postopek. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z lovastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Holetar je med nosečnostjo kontraindiciran.

Varnost jemanja lovastatina med nosečnostjo ni bila ugotovljena, saj pri nosečnicah niso izvedli nobene nadzorovane klinične študije. Poročali so o redkih primerih kongenitalnih anomalij ploda po intrauterini izpostavljenosti ploda zaviralcem reduktaze HMG CoA. Analiza približno dvesto prospektivno spremljanih nosečnic, ki so v prvem trimesečju jemale lovastatin ali drug zelo soroden zaviralec reduktaze HMG CoA, je pokazala, da je bila pogostnost kongenitalnih anomalij v omenjeni skupini primerljiva s pogostnostjo v splošni populaciji. Število nosečnic, vključenih v analizo, statistično zadošča za izključitev najmanj 2,5-kratnega povečanja kongenitalnih anomalij glede na pogostnost v splošni populaciji.

Čeprav ni nobenega dokaza, da bi se pogostnost kongenitalnih anomalij pri otrocih bolnic, ki so jemale lovastatin ali drug zelo soroden zaviralec reduktaze HMG CoA, razlikovala od pogostnosti, ki velja za splošno populacijo, se lahko med zdravljenjem matere z lovastatinom pri plodu zmanjša koncentracija mevalonata, ki je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces, zato prenehanje jemanja zdravil za zniževanje lipidov med nosečnostjo ne bi smelo bistveno vplivati na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo. Ženske, ki so noseče, ki skušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, lovastatina ne smejo jemati. Zdravljenje je treba prekiniti med nosečnostjo oziroma dokler možnost za nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Ni znano, ali se lovastatin izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko in zaradi možnih resnih neželenih učinkov, naj ženske, ki jemljejo zdravilo Holetar, ne dojijo (glejte poglavje 4.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Holetar nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji ali upravljanju s stroji pa je treba upoštevati, da so v okviru izkušenj z zdravilom na trgu poročali o redkih primerih omotice.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki lovastatina so večinoma blagi in prehodni.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z lovastatinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

SmPCPIL060237_7	19.02.2015 – Updated: 03.07.2017	Page 8 of 13
JAZMP-IB/007-04.07.2017		

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### *Psihiatrične motnje*

- občasni: motnje spanja, nespečnost

#### *Bolezni živčevja*

- pogosti: glavobol, omotica
- občasni: utrujenost

#### *Očesne bolezni*

- pogosti: zamegljen vid

#### *Bolezni prebavil*

- pogosti: zaprtost, driska, flatulenca, slabost, bolečina v trebuhu, dispepsija
- občasni: suha usta, disgevizija

#### *Bolezni kože in podkožja*

- pogosti: izpuščaj
- občasni: pruritus

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

- pogosti: bolečine v mišicah, mišični krči

Redko so poročali o miopatiji in rabdomiolizi.

V 48-tedenskem razširjenem kliničnem ocenjevanju lovastatina (študija EXCEL), v katerem so primerjali lovastatin s placebom, so bili neželeni učinki, o katerih so poročali, podobni tistim v začetnih študijah, in njihova pogostnost pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo, ni bila statistično značilno drugačna od pogostnosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih: hepatitis, holestatska zlatenica, bruhanje, anoreksija, parestezija, periferna nevropatija, motnje spomina, psihične motnje, vključno s tesnobo, depresija, erektilna disfunkcija, alopecija, toksična epidermalna nekroliza in multififormni eritem, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom.

Redko so poročali o sindromu preobčutljivosti, ki je vključeval enega ali več naslednjih neželenih učinkov: anafilaksa, angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija, hemolitična anemija, povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov, artritis, artralgijska, urtikarija, astenija, fotosenzitivnost, vročina, naval vročine, mrzlica, dispneja in splošna oslabelost.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- izguba spomina,
- motnje v spolnosti,
- izjemoma so poročali o intersticijski pljučni bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi),
- bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: neznan pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.).

#### Izvidi laboratorijskih testov

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Redko so poročali o znatnem in stalnem povišanju serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o drugih spremenjenih vrednostih jetrnih testov, vključno s povečano koncentracijo alkalne fosfataze in bilirubina. Poročali so tudi o povečani serumski koncentraciji CK (frakciji CK, ki ne izvira iz srčne mišice). Običajno je bilo povečanje blago in prehodno; o znatnem povečanju so poročali redko (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lovastatina (10, 20 in 40 mg dnevno) so ocenjevali pri 100 otrocih, starih od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, in sicer v 48-tedenski nadzorovani klinični študiji pri mladostnikih in 24-tedenski nadzorovani klinični študiji pri mladostnicah, ki so imele menarho najmanj pred enim letom. Odmerkov, večjih od 40 mg, pri tej populaciji niso preučevali.

Varnostni profil lovastatina, razviden iz teh omejenih nadzorovanih študij, je bil na splošno podoben tistemu pri odraslih; izjema je bilo statistično značilno zmanjšanje koncentracije LH pri mladostnicah, ki so se zdravile z lovastatinom. V študijah niso ugotovili zaznavnih učinkov na rast ali spolno dozorevanje pri mladostnikih ter na dolžino menstrualnega cikla pri mladostnicah (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

[www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Dokler ne bodo pridobljene nove izkušnje, ni možno priporočiti specifičnega zdravljenja prevelikega odmerjanja z zdravilom Holetar. Potrebno je izvajanje splošnih ukrepov in spremljanje jetrnega delovanja.

Ni znano, ali lahko lovastatin in njegove presnovke odstranimo iz telesa z dializo.

Pri petih zdravih prostovoljcih, ki so prejeli do 200 mg lovastatina v enkratnem odmerku, ni prišlo do klinično pomembnih neželenih učinkov. Poročali so o nekaj primerih naključnega prevelikega odmerjanja; pri nobenem bolniku se niso pojavili specifični simptomi, vsi bolniki so okrevali brez posledic. Največji zaužiti odmerek je bil 5 do 6 g.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca in ožilja; zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: C10AA02.

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Učinkovina zdravila Holetar je lovastatin. Pripada skupini zdravil, katerih osnovni učinek je zmanjševanje količine skupnega holesterola in holesterola LDL v krvi. Zdravilo zmanjšuje tudi vrednosti apolipoproteina B, povečuje količino holesterola HDL in zmanjšuje količino holesterola VLDL ter trigliceridov v plazmi. Učinkovit je pri zmanjševanju količine skupnega holesterola in holesterola LDL pri heterozigotni družinski in poligenski hiperholesterolemiji ter mešani hiperlipidemiji. Pri bolnikih z ateroskleroznimi lezijami koronarnih žil lovastatin upočasnjuje proces ateroskleroze. Raziskave opisujejo dober učinek lovastatina pri zdravljenju sekundarnih hiperlipidemij, npr. pri bolnikih z diabetesom mellitusom, ki niso odvisni od inzulina, pri posttransplantacijski dislipidemiji ter pri bolnikih z nefrotskim sindromom. Največji zdravilni učinek se pojavi po 4 do 6 tednih zdravljenja. Pri dolgotrajnem zdravljenju (do pet let) se njegova učinkovitost ne zmanjša.

Mehanizem delovanja je v osnovi zaviranje delovanja 3-hidroksi-3-metil glutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze, encima, ki katalizira pretvorbo HMG CoA v mevalonsko kislino. Ta pretvorba je ena zgodnjih stopenj v verigi sinteze holesterola, ki poteka v telesu. Zaradi blokade te sinteze z lovastatinom se poveča odzivnost receptorjev za holesterol LDL v jetrih pa tudi v ekstrahepatičnih tkivih. Ti receptorji vežejo delce holesterola LDL, jih odstranjujejo iz plazme, zaradi česar se zmanjša koncentracija holesterola v krvi. Lovastatin zavira tudi tvorbo holesterola VLDL v jetrih, kar je najverjetneje mehanizem njegovega učinka na količino trigliceridov v krvi, saj se zmanjša njihova vezava na ApoB proteinski nosilec, s tem pa se poveča njihov očistek iz plazme. Učinek povečanja holesterola HDL je pri lovastatinu nepojasnen.

Antiaterogeni učinek lovastatina pa ni le posledica vpliva na plazemske lipide, temveč tudi na steno žil ter funkcijo sestavnih elementov krvi. Tako med drugim vpliva na presnovo makrofagov in s tem zavira aktivacijo makrofagov ter rupturo aterosklerotičnih plakov. Lovastatin zavira tudi sintezo izoprenoidov, snovi, ki imajo vlogo ravnega faktorja pri proliferaciji gladkih mišičnih celic v intimi žil. Od endotelija odvisna vazodilatacija se po zdravljenju z lovastatinom izboljša. Zaviralci HMG CoA reduktaze delujejo tudi na koagulacijo in trombolizo. Zmanjšujejo PAI-1, fibrinogen in nekatere druge faktorje vpliva na koagulacijo.

#### Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, je 132 fantov, starih od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (izhodiščna vrednost holesterola LDL 189–500 mg/dl) 48 tednov prejelo lovastatin (n = 67) ali placebo (n = 65). Odmerek lovastatina (enkrat na dan zvečer) prvih 8 tednov je bil 10 mg, naslednjih 8 tednov 20 mg, nato pa 40 mg. Lovastatin je pomembno zmanjšal naslednje vrednosti: srednjo izhodiščno vrednost skupnega holesterola za 19,3 %, srednjo vrednost holesterola LDL za 24,2 % ter srednjo vrednost apolipoproteina B za 21 %.

Podobno je v drugi randomizirani, dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, 54 deklet s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (izhodiščna vrednost holesterola LDL 160–400 mg/dl), ki so bila stara 10 do 17 let in so imela menarho najmanj pred enim letom, 24 tednov prejelo lovastatin (n = 35) ali placebo (n = 19). Odmerek lovastatina (enkrat na dan zvečer) prve 4 tedne je bil 20 mg, nato pa 40 mg. Lovastatin je pomembno zmanjšal naslednje vrednosti: srednjo izhodiščno vrednost skupnega holesterola za 22,4 %, srednjo vrednost holesterola LDL za 29,2 %, srednjo vrednost apolipoproteina B za 24,4 % ter srednjo vrednost trigliceridov za 22,7 %.

Varnosti in učinkovitosti odmerkov nad 40 mg na dan pri otrocih niso preučevali. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja z lovastatinom v otroštvu glede zniževanja obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni bila ugotovljena.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Lovastatin se v pripravkih nahaja v neaktivni, laktonski obliki. Po zaužitju se ga absorbira 30 %. Biološka razpoložljivost absorbiranega zdravila je majhna in se spreminja. Zmanjša se zaradi prvega prehoda v jetrih, ki mu sledi izločanje z žolčem.

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### Porazdelitev

Lovastatin moramo jemati skupaj s hrano, saj je plazemska koncentracija aktivnega zdravila, ki ga vzamemo na tešče, za tretjino manjša kot po običajnem obroku. Največjo koncentracijo aktivni presnovki dosežejo 2,0 do 2,6 ure po zaužitju zdravila.

### Biotransformacija

Po zaužitju in absorpciji se lovastatin hidrolizira v aktivno betahidroksi kislinsko obliko. Odprta ( $\beta$ -hidroksi kislinska) oblika in laktoni se vežejo na plazemske beljakovine v 96 % oz. 98,5 %. Primarni presnovki nastanejo z oksidacijo laktona, ki se prenaša s citokromom P540 (CYP 3A4). Pretvorba večinoma nastaja v jetrih.

### Izločanje

Približno 83 % lovastatina se izloči z blatom (žolčem), približno 10 % pa s sečem. Razpolovni čas izločanja v plazmi je od 3 do 4 ure, vendar pa je razpolovna doba v farmakodinamičnem smislu precej daljša – približno 20 ur.

Učinek se pojavi v 3 dneh, največji učinek pa v 4 do 6 tednih po začetku zdravljenja. Po prenehanju zdravljenja se holesterol pri večini bolnikov v 4 do 6 tednih povrne na začetne vrednosti.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost lovastatina pri miših ( $LD_{50}$  več kot 5 g/kg) in podganah ( $LD_{50}$  več kot 2,9 g/kg). Pri dolgotrajnem dajanju velikih odmerkov lovastatina so se pojavile hepatotoksičnost, hiperplastične spremembe v želodcu (akantoza), katarakta, poškodbe ledvic in mišic ter nevrotoksičnost. V raziskavah reprodukcije je prišlo po zdravljenju z lovastatinom zaradi pomanjkanja mevalonata do skeletnih malformacij, zato je zdravilo kontraindicirano v nosečnosti. V številnih *in vitro* ali *in vivo* raziskavah lovastatin ni imel mutagenega učinka. Prav tako ni povzročil tumorjev pri podganah, psih in opicah, razen pri miših, kjer so opazili tumorje, značilne za to živalsko vrsto. Sicer številne raziskave kažejo, da lovastatin zmanjšuje in upočasnjuje rast malignih celic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Holetar 20 mg tablete:*

laktoza monohidrat  
butilhidroksianizol  
predgelirani škrob  
patentno modro V (E131)  
koruzni škrob  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

#### *Holetar 40 mg tablete:*

laktoza monohidrat  
butilhidroksianizol  
kinolinsko rumeno (E104)  
predgelirani škrob  
patentno modro V (E131)  
koruzni škrob  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

1.3.1	Lovastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

5 let

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

*Holetar 20 mg tablete*

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

*Holetar 40 mg tablete*

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00736/001-002

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 12. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 1. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 7. 2017