

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lovastatin STADA 20 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg lovastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 139 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, hiukan kaksoiskupera, vaaleansininen, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikea hyperkolesterolemia, jonka hoidossa ruokavalion aiheuttama vaste on ollut riittämätön.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Potilasta on hoidettava tavanomaisella kolesterolia vähentävällä dieetillä ennen lovastatiinihoidon aloittamista. Tätä dieettiä on jatkettava lovastatiinihoidon aikana. Mahdolliset sekundaarisen hyperkolesterolemian aiheuttajat on suljettava pois ennen hoidon aloittamista.

##### *Hyperkolesterolemia:*

Alkuannos on tavallisesti 20 mg/vrk kerta-annoksena ilta-aterian yhteydessä.

On osoitettu, että yksi annos vuorokaudessa ilta-aterian yhteydessä otettuna on tehokkaampi kuin sama annos otettuna aamiaisen yhteydessä, mahdollisesti koska kolesterolin synteesi tapahtuu pääasiassa yöllä. Alkuannoksena voidaan antaa 10 mg lovastatiinia. Jos annostusta on säädettävä, on annoksen muutoksen välin oltava vähintään 4 viikkoa. Maksimiannos on 80 mg/vrk joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen annokseen, jotka otetaan aamiaisen ja ilta-aterian yhteydessä. Kaksi annosta vuorokaudessa näyttää olevan tehokkaampaa kuin yksi annos vuorokaudessa.

Lovastatiinin annostusta on pienennettävä, jos LDL-kolesterolipitoisuus laskee alle 1,94 mmol/l:n tai jos kokonaiskolesterolipitoisuus seerumissa laskee alle 3,6 mmol/l:n.

#### *Samanaikainen muu hoito:*

Lovastatiini on tehokas yksin tai yhdistettynä sappihappoja sitoviin aineisiin.

Suosittelava maksimiannos on 20 mg/vrk, jos potilas käyttää samanaikaisesti siklosporiinia, fibraatteja tai nikotiinihappoa (ks. kohdat 4.4 *Myopatia/rabdomyolyysi* ja 4.5).

#### *Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:*

Koska lovastatiini ei eliminoidu merkittävästi munuaisten kautta, keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei edellytä annostuksen vähentämistä.

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), on yli 20 mg:n vuorokausiannoksien antamista harkittava tarkasti, ja jos nämä annokset ovat tarpeellisia, niiden käyttö on aloitettava varoen (ks. kohta 4.4 *Myopatia/rabdomyolyysi*).

#### *Annostus alle 10-vuotiaille pediatriksille potilaille:*

Lovastatiinia ei ole tutkittu esipuberteetti-ikäisillä eikä alle 10-vuotiailla potilailla. Lovastatiinia ei siksi tällä hetkellä suositella alle 10-vuotiaille lapsille.

#### *Annostus heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville (10–17-vuotiaille) pediatriksille potilaille:*

Suosittelu annostus on 10–40 mg/vrk. Suositeltu enimmäisannos on 40 mg/vrk. Annoksen on oltava yksilöllinen suositellun hoitotavoitteen mukaisesti (ks. kohta 4.4). Jos potilaan LDL-kolesterolipitoisuutta on tarpeen pienentää 20 % tai enemmän hoitotavoitteen saavuttamiseksi, hoito on aloitettava lovastatiiniannoksella 20 mg/vrk. Aloitusannokseksi voidaan harkita 10 mg:aa, jos tavoitteena on pitoisuuden pienempi alentaminen.

#### *Iäkkäät:*

Kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaat olivat yli 60-vuotiaita, lääkkeen vaikutukset näyttivät olevan aivan samat kuin vaikutukset muuhun väestöön, eikä haitallisia klinisiä eikä laboratoriovaikutuksia ollut merkittävästi enempää.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus tai pitkään suurentuneina säilyneet seerumin transaminaasiarvot, joiden syytä ei tunneta.
- Kolestaasi.
- Myopatia.
- Samanaikainen hoito potenttien CYP3A4-estäjien (esim. mibefradiili, itrakonatsoli, ketokonatsoli, HIV-proteasaasin estäjät, delavirdiini, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni) tai amidaronin kanssa (ks. kohta 4.5).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Alkoholismi.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Myopatia/rabdomyolyysi*

Lovastatiini, kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, aiheuttavat toisinaan myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuina, -arkuutena tai -heikkoutena yhdessä yli kymmenkertaisiksi normaalien viitearvojen

ylärajaan nähden kohonneiden kreatiiniaktsiarvojen (CK) kanssa. Myopatia on joissakin tapauksissa kehittynyt rbdomyolyysiksi, johon on saattanut myoglobiurian seurauksena liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta. Tämä on johtanut harvinaisissa tapauksissa kuolemaan. Myopatian riski suurenee, kun plasman HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuus on korkea.

### ***Myopatian/rbdomyolyysin riski suurenee, jos lovastatiinia käytetään samanaikaisesti seuraavien lääkevalmisteiden kanssa***

- voimakkaat CYP3A4:n estäjät, esim. mibefradiili, itrakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasasin estäjät tai nefatsodoni, etenkin jos lovastatiinia käytetään tavallista suurempina annoksina (ks. kohta 4.5)
- yksinään käytettynä myopatiaa mahdollisesti aiheuttavat lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet, joita ovat gemfibrosiili, muut fibraatit tai niiasiini lipidipitoisuutta pienentävinä annoksina ( $\geq 1$  g/vrk), etenkin jos lovastatiinia käytetään tavallista suurempina annoksina (ks. kohta 4.5)
- muut lääkkeet:
  - siklosporiini tai danatsoli, etenkin jos lovastatiinia käytetään tavallista suurempina annoksina (ks. kohta 4.5)
  - amiodaroni tai verapamiili; myopatian/rbdomyolyysin riski suurenee, kun joko amiodaroni tai verapamiilia käytetään samanaikaisesti tavallista suurempina annoksina käytetyn HMG-CoA-reduktaasin estäjien luokkaan kuuluvan lääkeaineen läheisen sukulaissaineen kanssa (ks. kohta 4.5)
  - fusidiinihappo: myopatian riski saattaa suurentua, kun fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien luokkaan kuuluvan lääkeaineen läheisen sukulaissaineen kanssa (ks. kohta 4.5).

Samoin kuin muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, myopatian/rbdomyolyysin riski on suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimuksessa (EXCEL), jossa potilaita seurattiin tarkoin ja jossa joitakin yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita suljettiin pois, yksi myopatiatapaus esiintyi 4 933 potilaan joukossa, kun potilaat oli satunnaistettu lovastatiinihoitoon annoksella 20–40 mg vuorokaudessa 48 viikon ajan. Neljä tapausta esiintyi 1 649 potilaan joukossa, kun potilaat oli satunnaistettu saamaan 80 mg lovastatiinia vuorokaudessa.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä **immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä)** on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiiniaktsipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet eivät häviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

### ***Kreatiiniaktsin määrittäminen***

Kreatiiniaktsia (CK) ei pidä määrittää rasittavan liikunnan jälkeen eikä siinä tapauksessa, että on olemassa joku muu CK-arvon suurenemista selittävä tekijä, sillä se vaikeuttaisi CK-arvojen tuloksen tulkintaa. Jos lähtötason CK-arvo on huomattavasti normaalia suurempi ( $> 5$  x normaalin yläraja), tulos on varmistettava toistamalla määrittäminen 5–7 päivää myöhemmin.

### **Ennen hoidon aloittamista:**

Kaikille potilaille, joille lovastatiinihoito aloitetaan tai joiden lovastatiiniannosta suurennetaan, tulisi kertoa myopatian riskistä ja kehottaa heitä ilmoittamaan heti, jos selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta ilmaantuu.

Jos potilaalla on rbdomyolyysille altistavia tekijöitä, hoidossa on oltava varovainen. CK-arvo tulisi määrittää seuraavissa tilanteissa ennen hoidon aloittamista, jotta saadaan lähtötilanteen viitearvo:

- iäkäs (yli 70-vuotias) henkilö
- munuaisten vajaatoiminta
- huonossa hoitotasapainossa oleva kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaskohtaisessa tai sukuanamneesissa
- statiinin tai fibraatin toksinen lihasvaikutus anamneesissa

- alkoholin väärinkäyttö.

Tällöin on verrattava hoidon riskejä ja mahdollisia etuja, ja kliininen seuranta on paikallaan.

Jos potilaalla on aiemmin ollut lihassairaus statiinin tai fibraatin käytön yhteydessä, hoito jollakin toisella tämän ryhmän lääkkeellä tulisi aloittaa varoen. Jos CK-arvo on lähtötilanteessa selvästi suurentunut ( $> 5$  x normaalin yläraja), hoitoa ei pidä aloittaa.

### **Hoidon aikana:**

Jos statiinihoidon aikana ilmenee lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, CK-arvo on määritettävä. Jos se on selvästi suurentunut ( $> 5$  x normaalin yläraja) eikä raskasta fyysistä aktiivisuutta ole ollut, hoito on keskeytettävä.

Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä vaihua, vaikka CK-arvo olisi korkeintaan 5 x normaalin yläraja, hoidon keskeyttämistä on harkittava. Jos epäillään mistä tahansa syystä johtuvaa myopatiaa, hoito on keskeytettävä.

Jos oireet häviävät ja CK-arvo palaa normaaliksi, saman tai muun statiinin käyttöä mahdollisimman pieninä annoksina ja tarkassa valvonnassa voidaan harkita.

Lovastatiinihoito on keskeytettävä muutamaa päivää ennen suurta elektivistä leikkausta ja jos potilaalle ilmaantuu jokin merkittävä tai leikkausta edellyttävä sairaus.

### **Toimenpiteet:**

- 1. Lovastatiinin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. mibefradiilin, ketokonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, HIV-proteasiinin estäjien tai nefatsodonin) kanssa on vältettävä.** Jos hoitoa itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, erytromysiinillä, klaritromysiinillä tai telitromysiinillä ei voi välttää, lovastatiinihoito on keskeytettävä muun hoidon ajaksi. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä terapeuttisina annoksina käytettynä todettujen muiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, jos yhdistelmähoidon hyödyt eivät ole sen riskejä suuremmat.
- 2. Lovastatiinin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa, jos potilas käyttää samanaikaisesti siklosporiinia, danatsolia, gemfibrotsiilia, muita fibraatteja tai niasiinia lipidipitoisuutta pienentävinä annoksina ( $\geq 1$  g/vrk) (ks. kohta 4.2). Lovastatiinin ja gemfibrotsiilin käyttöä yhdistelmänä on vältettävä, elleivät lipidipitoisuuden suuremmasta muutoksesta saatavat hyödyt ole todennäköisesti tämän lääkeyhdistelmän riskejä suuremmat.** Lovastatiinin käytön hyödyt muita fibraatteja, niasiinia, siklosporiinia tai danatsolia käyttäville potilaille on punnittava tarkoin näiden lääkeyhdistelmien riskien suhteen. Fibraattien tai niasiinin lisääminen lovastatiinihoitoon tehostaa yleensä LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämistä vain vähän, mutta triglyseridipitoisuus pienenee edelleen ja HDL-kolesterolipitoisuus saattaa pienentyä edelleen. Fibraatteja tai niasiinia on käytetty suppeissa, lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa tarkan seurannan alaisena yhdistelmänä pienten lovastatiiniannosten kanssa eikä myopatiaa ole ilmaantunut.
- 3. Lovastatiinin vuorokausiannos ei saa ylittää 40 mg:aa, jos potilas käyttää samanaikaisesti amiodaronia tai verapamiilia.** Lovastatiinin yhdistelmäkäyttöä yli 40 mg:n vuorokausiannoksina amiodaronin tai verapamiilin kanssa on vältettävä, elleivät kliiniset hyödyt todennäköisesti ole suurentunutta myopatian riskiä suuremmat.
- 4. Lovastatiinia ei saa antaa yhdessä fusidiinihapon systeemisten lääkemuotojen kanssa eikä seitsemän vuorokauden kuluessa fusidiinihappohoidon lopettamisesta.** Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö katsotaan välttämättömäksi, statiinihoito on lopetettava koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyysiä (mukaan lukien joitakin

kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa fusidiinihapolla ja statiineilla (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, lovastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

5. **Kaikille potilaille, joille lovastatiinihoito aloitetaan tai joiden lovastatiiniannosta suurennetaan, on kerrottava myopatian riskistä ja kehotettava ilmoittamaan heti, jos ilmaantuu selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta. Lovastatiinihoito on keskeytettävä heti, jos myopatiaa epäillään tai se todetaan.** Näiden oireiden esiintyminen ja/tai CK-arvojen suureneminen yli kymmenkertaisiksi normaalien viitearvojen ylärajan nähden viittaavat myopatiaan. Jos potilaan hoito keskeytetään heti, lihasoireet ja CK-arvojen suureneminen korjaantuvat useimmissa tapauksissa. Jos potilaalle aloitetaan lovastatiinihoito tai annosta suurennetaan, CK-arvot on määritettävä säännöllisesti, mutta siitä ei kuitenkaan ole varmuutta, että myopatia voidaan tällaisella seurannalla estää.
6. Monilla potilailla, joille kehittyi lovastatiinihoidon aikana rabdomyolyyysi, on ollut komplisoitunut sairaustausta, kuten munuaisten vajaatoimintaa tavallisesti pitkäkestoisen diabeteksen seurauksena. Tätä potilasryhmää on seurattava tavanomaista tarkemmin. Lovastatiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti muutamaksi päiväksi ennen elektiivistä leikkausta ja jos potilaalle ilmaantuu jokin merkittävä tai leikkausta edellyttävä sairaus.

Lovastatiinihoito on keskeytettävä tai lopetettava, jos potilaalla on jokin munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle altistava tila, kuten vakava akuutti infektio, hypotensio, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttitasapainon häiriö tai epilepsia, jota ei ole saatu hallintaan.

### ***Maksavaikutukset***

Alkuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa muutamilla potilailla on todettu seerumin transaminaasipitoisuuksien huomattavaa suurenemista (> 3 kertaa normaalin yläraja), joka ilmaantui yleensä 3–12 kuukauden kuluttua lovastatiinihoidon aloittamisesta, mutta tähän ei ole liittynyt ikterusta eikä muiden kliinisten löydösten tai oireiden kehittymistä. Yliherkkyydestä ei ollut viitteitä. Yhdeltä näistä potilaista otettiin maksan koepala, missä havaittiin lievää fokaalista hepatiittia. Joidenkin potilaiden maksan toimintakokeissa oli poikkeavuuksia ennen lovastatiinihoitoa ja/tai potilas käytti runsaasti alkoholia. Jos potilaan läikehoito keskeytettiin tai lopetettiin kohonneiden transaminaasipitoisuuksien vuoksi, mukaan lukien potilaat, joilta otettiin maksan koepala, transaminaasipitoisuudet pienenevät hitaasti hoitoa edeltäneelle tasolle.

8 245 potilaalla tehdyssä 48 viikkoa kestäneessä EXCEL-tutkimuksessa todettiin seerumin transaminaasiarvojen huomattavaa suurenemista (yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajan) peräkkäisissä tutkimuksissa 0,1 % :lla lumelääkettä saaneista, 0,1 % :lla 20 mg/vrk lovastatiinia saaneista, 0,9 % :lla 40 mg/vrk lovastatiinia saaneista ja 1,5 % :lla 80 mg/vrk lovastatiinia saaneista. Maksan toimintakokeet suositellaan tekemään ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut maksasairaus tai jos se on muutoin kliinisesti aiheellista. Maksan toimintakokeiden tekemistä suositellaan kaikille potilaille ennen 40 mg:n tai suurempien vuorokausiannosten käyttöä ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Jos seerumin transaminaasipitoisuus suurenee yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajan, lovastatiinihoidon jatkamisesta aiheutuva mahdollista riskiä on arvioitava hoidosta odotettaviin hyötyihin nähden. Transaminaasiarvojen määrittäminen on toistettava heti, ja jos arvot pysyvät koholla pitkään tai suurenevät edelleen, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Kuten muidenkin lipidipitoisuuksia pienentävien lääkkeiden käytön yhteydessä, lovastatiinihoidon jälkeen on raportoitu kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (alle kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajan) (ks. kohta 4.8). Nämä muutokset ilmaantuivat pian lovastatiinihoidon aloittamisen jälkeen, olivat tavallisesti ohimeneviä eikä niihin liittynyt muita oireita, joten hoitoa ei ollut tarpeen keskeyttää.

Lääkkeen käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai hänellä on aiemmin ollut maksasairaus. Aktiivinen maksasairaus tai selittämätön seerumin transaminaasiarvojen pitkittyvä suureneminen ovat vasta-aiheita lovastatiinin käytölle (ks. kohta 4.3).

### ***Diabetes Mellitus***

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

### ***Silmätutkimukset***

Mykiönsamentumat saattavat lisääntyä iän myötä, vaikkei lääkkeitä käytettäisikään. Pitkäaikaisten kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että lovastatiini vaikuttaisi haitallisesti ihmisen mykiöön.

### ***Interstitiaalinen keuhkosairaus***

Yksittäisiä interstitiaalisia keuhkosairautapauksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon lasku (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos potilaan epäillään sairastuneen interstitiaaliseen keuhkosairauteen, statiinihoito pitää keskeyttää.

### ***Pediatriset potilaat***

Lovastatiinin tehoa ja turvallisuutta 10–17-vuotiaille heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille selvitettiin 48 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa nuorilla pojilla ja 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tytöillä, joiden kuukautisten alkamisesta oli vähintään yksi vuosi. Lovastatiinihoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutusprofiili oli yleensä samankaltainen kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. **Tässä potilasjoukossa ei ole tutkittu yli 40 mg:n annoksia.** Näissä suppeissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu vaikutuksia nuorten poikien kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Nuorille naisille on annettava neuvoja sopivien ehkäisymenetelmien käytöstä lovastatiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6). Lovastatiinia ei ole tutkittu esipuberteettivaiheessa olevilla potilailla eikä alle 10-vuotiailla potilailla.

### ***Iäkkäät***

Yhdessä iäkkäillä, yli 60-vuotiailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa teho vaikutti samankaltaiselta kuin potilailla yleensä eikä kliinisesti tai laboratoriotutkimuksella todettavien haittavaikutusten esiintyvyydessä esiintynyt havaittavaa lisääntymistä.

### ***Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia***

Jos potilaalla oli harvinainen homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, lovastatiinin teho oli heikompi, koska näillä potilailla ei ole toimivia LDL-reseptoreita. Lovastatiini vaikuttaa suurentavan

tavallista todennäköisemmin näiden homotsygoottisten potilaiden seerumin transaminaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.8).

### ***Hypertriglyseridemia***

Lovastatiinilla on vain kohtalainen triglyseridipitoisuutta pienentävä vaikutus eikä sen käyttö ole aiheellista, jos hypertriglyseridemia on suurinta huolta aiheuttava poikkeavuus (esim. hyperlipidemian tyypit I, IV ja V).

### ***K-vitamiiniantagonistit***

K-vitamiiniantagonistien vaikutus voi olla tavallista voimakkaampi (ks. kappaleen 4.5 kumariinijohdannaisia koskevaa kohta).

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Lovastatiinia on käytettävä varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien hoidossa (ks. kohta 4.2).

### ***Sekundaarinen hyperkolesterolemia***

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnasta tai nefroottisesta oireyhtymästä johtuva sekundaarinen hyperkolesterolemia, on ensin hoidettava perussairaus.

### **Lovastatiinitabletit sisältävät laktoosia**

Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooסי-galaktoosin imeytymishäiriö, hänen ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### ***CYP3A4:n yhteisvaikutukset***

Lovastatiini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä, mutta sillä ei ole CYP3A4-entsyymiä estävää vaikutusta. Sen ei siksi odoteta vaikuttavan CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien muiden lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Seuraavat voimakkaat CYP3A4:n estäjät suurentavat myopatian riskiä vähentämällä lovastatiinin eliminaatiota:

- **itrakonatsoli**
- **ketokonatsoli**
- **erytromysiini**
- **klaritromysiini**
- **telitromysiini**
- **HIV-proteasiin estäjät**
- **nefatsodoni**
- **mibefradiili**

(ks. kohta 4.4 *Myopatia/rabdomyolyysi*).

### ***Yhteisvaikutukset lipidipitoisuuksia pienentävien lääkkeiden kanssa, jotka voivat yksinään käytettynä aiheuttaa myopatiaa***

Myopatian riskiä suurentavat myös seuraavat lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet, jotka eivät ole voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, mutta jotka voivat yksinään käytettynä aiheuttaa myopatiaa:

- **gemfibrotsiili**
- **muut fibraatit**
- **niasiini (nikotiinihappo) (≥ 1 g/vrk)**

(ks. kohta 4.4 *Myopatia/rabdomyolyysi*).

### ***Muut lääkkeiden yhteisvaikutukset***

Siklosporiini tai danatsoli:

Myopatian/rabdomyolyyisin riski suurenee, kun siklosporiinia tai danatsolia käytetään yhdessä lovastatiinin kanssa etenkin tavallista suurempia annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.4 *Myopatia/rabdomyolyyysi*).

Amiodaroni tai verapamiili:

Myopatian/rabdomyolyyisin riski suurenee, kun joko amiodaronia tai verapamiilia käytetään samanaikaisesti tavallista suurempina annoksina käytettyjen HMG-CoA-reduktaasin estäjien luokkaan kuuluvien lääkeaineiden läheisten sukulaisineiden kanssa (ks. kohta 4.4 *Myopatia/rabdomyolyyysi*).

Fusidiinihappo:

Kun systeemistä fusidiinihappoa annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa, myopatian riski (rabdomyolyyysi mukaan lukien) saattaa suurentua. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (sitä, onko se farmakodynaaminen vai farmakokineettinen vai molempia) ei vielä tunneta. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa.

Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, lovastatiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. **Katso myös kohta 4.4.**

Muut yhteisvaikutukset

Greippimehu sisältää yhtä tai useaa ainetta, joka estää CYP3A4:ää ja voi siksi suurentaa CYP3A4:n metaboloimien lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Tavallisesti käytettävän määrän (yksi 250 ml:n lasillinen päivässä) vaikutus on hyvin vähäinen (plasman HMG-CoA-reduktaasia estävä aktiivisuus lisääntyy AUC:n perusteella 34 %) eikä se ole kliinisesti oleellinen. Hyvin suuret määrät greippimehua (yli litra vuorokaudessa) kuitenkin lisäävät merkittävästi HMG-CoA-reduktaasin estovaikutusta lovastatiinihoidon aikana, joten niitä on vältettävä.

Kumariinijohdannaiset:

Lovastatiinin ja kumariinijohdannaisten samanaikainen käyttö saattaa pidentää joidenkin potilaiden protrombiiniaikaa. Antikoagulantteja käyttävien potilaiden protrombiiniaika on syytä tarkistaa ennen lovastatiinihoidon alkua ja riittävän usein hoidon aikana, jotta voitaisiin varmistaa, ettei protrombiiniaika muutu merkittävästi. Kun protrombiiniajan on todettu pysyvän muuttumattomana, sitä voidaan seurata kumariinihoitoa saaville potilaille tavallisesti suositelluin väliajoin. Jos lovastatiiniannosta muutetaan, sama menettely on syytä toistaa. Lovastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa eikä protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka eivät ole käyttäneet antikoagulantteja. (Ks. kohta 4.5).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

*Raskaus:*

Lovastatiinihoito on vasta-aiheista raskauden aikana.

Turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Lovastatiinin raskauden aikaista käyttöä ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Synnynnäisiä epämuodostumia on raportoitu harvoin kohdussa tapahtuneen HMG-CoA-reduktaasin estäjäaltistuksen seurauksena. Synnynnäisten epämuodostumien ilmaantuvuus oli kuitenkin verrattavissa muuhun väestöön noin 200 prospektiivisesti seurattua lovastatiinille tai muulle HMG-CoA-reduktaasin estäjän sukulaisaineelle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneesta raskaudesta tehdyssä analyysissä. Seurattujen raskauksien lukumäärä oli tilastollisesti riittävä sulkemaan pois synnynnäisten epämuodostumien 2,5-kertainen tai suurempi lisääntyminen niiden taustaesiintyvyyteen verrattuna.

Vaikka synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyydessä ei ole havaittu merkkejä eroista lapsilla, joiden äiti on käyttänyt lovastatiinia tai rakenteeltaan samankaltaista HMG-CoA-reduktaasin estäjää, verrattuna muuhun väestöön, äidin lovastatiinihoito saattaa vähentää kolesterolin biosynteesin esiasteen, mevalonaatin, määrää sikiössä. Ateroskleroosi on krooninen sairaus, ja lipidipitoisuuksia pienentävien



lääkkeiden käytön keskeyttämisellä raskauden ajaksi ei todennäköisesti ole merkittävää vaikutusta primaariin hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkäaikaisriskiin. Lovastatiinia ei siksi saa käyttää raskauden aikana, jos nainen yrittää tulla raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana. Lovastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistunut, että nainen ei ole raskaana (ks. kohta 4.3).

Lovastatiinia on syytä käyttää hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon vain, jos he käyttävät tehokasta ehkäisyä tai jos raskaaksi tuleminen on erittäin epätodennäköistä.

#### *Imetys:*

Ei tiedetä, erittykö lovastatiini äidinmaitoon. Koska monet lääkkeet kuitenkin erittyvät äidinmaitoon ja vakavien haittavaikutusten riski on olemassa, lovastatiinia käyttävien ei pidä imettää (ks. kohta 4.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lovastatiinilla ei ole lainkaan tai sillä on vain vähäinen haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että valmisteen markkinoille tulon jälkeen on harvoin ilmoitettu huimausta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Lovastatiini on yleensä hyvin siedetty. Suurin osa haittavaikutuksista on ollut luonteeltaan lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisiä ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) haittavaikutuksia (joiden katsottiin olevan mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeeseen liittyviä) olivat: ilmavaivat, ripuli, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia, kiertoahuimaus, näön hämärtyminen, päänsärky, lihaskouristukset, lihassärky, ihottuma ja vatsakipu.

Melko harvinaisia ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) haittavaikutuksia olivat väsyneisyys, kutina, suun kuivuus, unettomuus, unihäiriöt ja makuhäiriöt.

Harvinaisia ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) haittavaikutuksia olivat myopatia ja rhabdomyolyyysi. Erektiohäiriöitä esiintyi joissakin harvoissa tapauksissa HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä.

Ilmeistä yliherkkyysoireyhtymää on raportoitu joissakin harvoissa tapauksissa. Siihen on liittynyt yksi tai useita seuraavista oireista: anafylaksi, angioedeema, lupuksen kaltainen oireyhtymä, polymyalgia rheumatica, dermatomyosiitti, vaskuliitti, trombosytopenia, leukopenia, eosinofilia, hemolyyttinen anemia, positiiviset antinukleaariset vasta-aineet, laskoarvon suureneminen, artriitti, artralgia, urtikaria, heikkous, valoherkkyys, kuume, punoitus, vilunväreet, hengästyminen ja huonovointisuus.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4).

48 viikkoa kestäneessä laajennetussa kliinisessä lovastatiinitutkimuksessa (EXCEL-tutkimus), jossa lovastatiinia verrattiin lumelääkkeeseen, raportoidut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin alkuvaiheen tutkimuksissa eikä esiintyvyydessä ollut tilastollisia eroja lääkeaineen ja lumelääkkeen välillä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu lisäksi lääkkeen tultua markkinoille: hepatiitti, kolestaasin aiheuttama keltatauti, oksentelu, ruokahaluttomuus, parestesiat, perifeerinen polyneuropatia, muistin heikkeneminen, psyykkiset häiriöt, kuten ahdistus, alopekia, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä mukaan lukien.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- Unihäiriöt, mukaan lukien painajaisunet

- Muistinmenetys
- Sukupuolitoimintojen häiriöt
- Masennus
- Yksittäiset interstitiaaliset keuhkosairautapaukset varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4)
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, aiemmin esiintynyt kohonnut verenpaine).

#### Laboratoriolöydökset:

Huomattavaa ja pitkäaikaista seerumin transaminaasipitoisuuksien suurenemista on raportoitu harvinaisena ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) löydöksenä (ks. kohta 4.4). Muut raportoidut poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ovat olleet alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin pitoisuuden suureneminen. Kreatiinikinaasiarvon suurenemista, joka on ollut peräisin kreatiinikinaasin muusta kuin sydänfraktiosta, on todettu. Suureneminen on yleensä ollut lievää ja ohimenevää; huomattavaa lisääntymistä on ilmennyt harvoin (ks. 4.4 *Myopatia/rabdomyolyyysi*).

#### Pediatriset potilaat (10–17-vuotiaat)

48 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla nuorilla pojilla (n = 132) ja 24 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla tytöillä, joiden kuukautisten alkamisesta oli vähintään yksi vuosi (n = 54), selvitettiin turvallisuutta ja siedettävyysprofiliia lovastatiinihoitoa (10–40 mg vuorokaudessa) saaneissa ryhmissä. Lovastatiinihoitoa saaneiden potilaiden hoidon turvallisuus ja haittavaikutusprofiili olivat yleensä samankaltaiset kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Erityistä hoitoa ei voi suositella, koska lovastatiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Hoidossa on ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin ja maksan toimintaa on seurattava.

Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko lovastatiinia ja sen metaboliitteja eliminoida dialyysillä.

Kun viidelle terveelle vapaaehtoiselle annettiin korkeintaan 200 mg lovastatiinia kerta-annoksena, ei todettu kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia. Yksittäisiä vahingossa tapahtuneita yliannostuksia on raportoitu. Yhdelläkään potilaalla ei ollut erityisiä oireita, ja kaikki toipuivat komplikaatioitta. Suurin annos oli 5–6 g.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet – HMG-CoA-reduktaasin estäjät

*ATC-koodi:* C 10 AA 02

Lovastatiini, inaktiivinen laktoni, hydrolysoituu vastaavaksi hydroksihapoksi suun kautta otettuna. Happo estää 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi-A:n (HMG-CoA) reduktaasia, joka katalysoi kolesterolin biosynteesin alkuvaiheen nopeutta rajoittavaa vaihetta. Kliinisissä tutkimuksissa lovastatiini vähensi kokonaiskolesterolin, LDL- ja VLDL-kolesterolin (pienitiheyksisiä ja hyvin pienitiheyksisiä lipoproteiineja) pitoisuutta seerumissa. Lovastatiini lisäsi kohtalaisesti HDL-kolesterolia (suuritiheyksinen lipoproteiini) ja vähensi plasman triglyseridejä. Lovastatiinin aktiivinen muoto estää spesifisesti HMG-CoA-reduktaasia, entsyymiä, joka katalysoi HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi. Koska HMG-CoA muuttuu mevalonaatiksi kolesterolin biosynteesin alkuvaiheessa, lovastatiinihoidon ei oleteta aiheuttavan toksisten sterolien kertymistä. Lisäksi HMG-CoA itse muuntuu nopeasti asetyyli-CoA:ksi, joka on mukana useissa elimistön biosynteesiprosesseissa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Eläintutkimuksissa (anto suun kautta) lovastatiini osoitti maksaan kohdistuvaa selektiivisyyttä, ja pitoisuudet maksassa olivat paljon suuremmat kuin muissa kudoksissa. Lovastatiiniin kohdistuu laajamittainen ensikierron metabolia maksassa, jossa se ensi sijassa vaikuttaa. Sen jälkeen aine eliminoituu sapen mukana. Kun koehenkilöt ottivat lovastatiinia suun kautta, 10 % annoksesta erittyi virtsaan ja 83 % ulosteeseen. Sekä lovastatiini että sen beetahydroksihappo sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin (> 95 %). Eläintutkimuksissa lovastatiinin on todettu läpäisevän veri-aivoesteen ja istukan. Lovastatiinin ja sen aktiivisen metaboliitin huippupitoisuus plasmassa ilmenee 2–4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Pitoisuus plasmassa suurenee lineaarisesti 120 mg:n lovastatiiniannokseen asti. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 päivän kuluttua, kun lovastatiinia annetaan päivittäin. Kun lovastatiinia annetaan paastoavalle koehenkilölle, lovastatiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa on 2/3 siitä pitoisuudesta plasmassa, joka ilmenee, kun lovastatiinia annetaan heti tavallisen aterian jälkeen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurten lovastatiiniannosten toistuva anto aiheutti eri eläinlajeille toksisia vaikutuksia, jotka johtuivat liiallisesta farmakologisesta vaikutuksesta. Tärkeimmät kohde-elimet olivat maksa ja keskushermosto. Koiratutkimuksissa suurten lovastatiiniannosten jälkeen esiintyi yksittäisiä kaihitapauksia; aika-pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) perusteella turvamarginaali verrattuna ihmisten hoitoon käytettäviin annoksiin näyttää kuitenkin olevan riittävä.

Geenitoksikologisissa tutkimuksissa (*in vitro* ja *in vivo*) ei todettu merkkejä geenitoksisuudesta.

Tuumorien ilmaantuvuus lisääntyi lovastatiinin annon jälkeen pitkäaikaisissa hiiri- ja rottakokeissa, joissa tutkittiin aineen tuumoreja aiheuttavaa vaikutusta.

Laji	Suhteellinen altistus (verrattuna ihmisten hoitoon käytettäviin annoksiin) AUC-arvojen perusteella	Havaitut kasvaimet
Rotta	2 – 7	Pahanlaatuisia maksasolukasvaimia
Hiiri	1 – 2	Mahan limakalvon levyepiteelin (muun kuin rauhasepiteelin) papilloomia*
Hiiri	3 – 4	Pahanlaatuisia maksasolukasvaimia ja adenoomia
Hiiri	4	Keuhkoadenoomia

\*Ihmisen mahan limakalvo on pelkkää rauhaspiteeliä

Näiden havaintojen merkitys ihmisen pitkäaikaisen hoidon kannalta on vielä epäselvä.

Reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotan ja hiiren sikiöillä ilmeni luuston epämuodostumia suurten annosten (800 mg/kg/vrk) jälkeen. Kanien jälkeläisillä ei havaittu epämuodostumia käytettäessä korkeintaan 15 mg/kg:n vuorokausiannoksia (suurin siedetty annos).

Vähintään 20 mg/kg:n vuorokausiannokset huononsivat koirien hedelmällisyyttä, mutta rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei todettu vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Butyylihydroksianisoli  
Maissitärkkelys  
Patenttisininen V (E131)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus  
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 120, 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
STADAstrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel

Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17902

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.8.2003 / 24.10.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2015