

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIPROX, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 20 mg lowastatyny (*Lovastatinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 40 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki jasnoniebieskie, okrągłe, obustronnie płaskie, o powierzchni gładkiej, z dopuszczalnymi niewielkimi niebieskimi przebarwieniami, bez wykruszeń, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- w pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne,
- w miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne.

Terapia lowastatyną nie zwalnia z obowiązku przestrzegania diety ubogiej w cholesterol.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

O rozpoczęciu podawania lowastatyny i wielkości dawki decyduje lekarz.

Najczęściej zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę (1 tabletki) przyjmowana podczas wieczornego posiłku. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią mogą rozpocząć leczenie od dawki 10 mg. Jeśli dawka ta nie powoduje co najmniej 20% zmniejszenia stężenia LDL-cholesterolu, można ją zwiększać nie częściej niż co 4 tygodnie. Maksymalna zalecana dawka nie może być większa niż 80 mg/dobę (4 tabletki). Lek w dawkach 40 mg/dobę i większych można przyjmować w dwóch równych dawkach podzielonych w czasie porannego i wieczornego posiłku. U pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i zaburzeniami przepływu żółci, nie należy stosować dawki początkowej większej niż 10 mg/dobę (½ tabletki), a podtrzymującej większej niż 20 mg/dobę (1 tabletki).

Dawkę leku należy zmniejszyć gdy stężenie całkowitego cholesterolu zostanie zredukowane poniżej 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l), a stężenie LDL-cholesterolu poniżej 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lowastatyny u dzieci. Dane obecnie dostępne opisane są w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę, podczas wieczornego posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Liprox jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciąża i okres karmienia piersią,
- czynna choroba wątroby,
- utrzymywanie się podwyższonego poziomu aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie przekraczającego normę),
- ciężka niewydolność nerek,
- choroby mięśni szkieletowych (miopatie),
- utrudniony odpływ żółci (cholestaza),
- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP 3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu (patrz punkt 4.5)),
- jednoczesne stosowanie z mibefradilem, antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych tetralolowych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Produktu nie przyjmować równocześnie z alkoholem.

Przyjmowanie lowastatyny przez osoby nadużywające alkoholu zwiększa ryzyko alkoholowego uszkodzenia wątroby. Osoby uzależnione od alkoholu nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Decyzję o zastosowaniu leku powinny poprzedzać próby obniżenia poziomu cholesterolu przez zastosowanie odpowiedniej diety i dążenie do obniżenia masy ciała.

Podwyższony poziom aminotransferaz, nawet bez widocznych innych oznak choroby, powinien skłaniać do zachowania szczególnej ostrożności w stosowaniu lowastatyny. Jeśli w badaniach powtarzanych w odstępie 2 tygodni, zarówno przed zastosowaniem leku, jak i podczas jego stosowania, poziom aminotransferaz w surowicy przekracza trzykrotną wartość normy, należy zaniechać podawania lowastatyny.

Ostrożność w stosowaniu leku należy zachować u pacjentów zgłaszających przebyte choroby wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 mL/min, nie powinni przyjmować leku w dawce wyższej niż 20 mg/dobę.

Leczenie lowastatyną powinno być czasowo przerwane podczas ostrych chorób zakaźnych, przy dużych zabiegach chirurgicznych, znacznych urazach, po wystąpieniu poważnych zaburzeń metabolicznych lub elektrolitowych, w chorobach endokrynologicznych, w niedociśnieniu i w stanach drgawkowych. Miażdżycy jest procesem przewlekłym, w którym przerwanie podawania leków obniżających poziom cholesterolu na pewien czas nie będzie miało wielkiego wpływu na ostateczny wynik leczenia.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie *de novo* lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Liprox. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Miopatia/rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Lowastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobulinurią. Odnotowano rzadkie przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

- **Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest większe, jeśli lowastatynę stosuje się z następującymi lekami i substancjami:**

Silne inhibitory CYP3A4: cyklosporyna, mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV lub nefazodon zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny [patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji, *Interakcje z CYP3A4*; punkt 5.1 Właściwości farmakokinetyczne].

Leki zmniejszające stężenie lipidów (same mogą spowodować miopatię): gemfibrozyl i inne fibraty oraz niacyna w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny [patrz: punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji, *Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenia lipidów we krwi (które same mogą spowodować wystąpienie miopatii)*].

Inne leki: Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych leków blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii [patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji].

- **Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki**
W badaniach klinicznych (EXCEL), w trakcie których pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje, stwierdzono jeden przypadek miopatii wśród 4933 pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej lowastatynę w dawce 20-40 mg na dobę przez 48 tygodni i 4 przypadki w grupie 1649 pacjentów przyjmujących lowastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Wnioski:

1. **Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, inhibitorami proteazy wirusa HIV i nefazodonom.** Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną czy klarytromycyną jest nieuniknione należy przerwać stosowanie lowastatyny na czas trwania terapii. Jednoczesne stosowanie mibefradilu i lowastatyny jest przeciwwskazane. Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z innymi lekami, które w dawkach terapeutycznych wywierają silny hamujący wpływ na CYP3A4, chyba że korzyści z terapii skojarzonej przewyższą zwiększone ryzyko.
2. **Nie należy stosować dawki lowastatyny większej niż 20 mg na dobę u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę, gemfibrozyl, inne fibraty lub niacynę w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z fibratami lub niacyną, chyba że spodziewane korzyści z uzyskanych zmian w stężeniu lipidów przewyższą ryzyko jednoczesnego podawania tych leków. Stosowanie tych leków jednocześnie z lowastatyną powoduje zwykle tylko niewielkie dodatkowe**

zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, można natomiast osiągnąć dalsze zmniejszenie stężenia triglicerydów i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL.

W krótkich, ściśle monitorowanych badaniach z małą liczbą pacjentów stosowano jednocześnie małe dawki lowastatyny z fibratami lub niacyną. Nie stwierdzono wystąpienia miopatii.

3. **Nie należy stosować dawki lowastatyny większej niż 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil. Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny w dawkach większych niż 40 mg na dobę z amiodaronem lub werapamilem, chyba że spodziewane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii.**
4. **Przed rozpoczęciem stosowania lowastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki leku należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia miopatii i polecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia miopatii należy natychmiast przerwać stosowanie lowastatyny.**
Stwierdzenie objawów ze strony mięśni i (lub) zwiększenia aktywności CK co najmniej 10 razy większej od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową oznacza wystąpienie miopatii. W większości przypadków po szybkim odstawieniu leku objawy ze strony mięśni ustępowały oraz następowało zmniejszenie aktywności CK.
Można rozważyć przeprowadzenie okresowych badań aktywności CK u pacjentów rozpoczynających leczenie lowastatyną, lub u których zwiększana jest dawka leku. Nie gwarantuje to jednak uniknięcia wystąpienia miopatii.
5. U wielu pacjentów, u których podczas leczenia lowastatyną wystąpiła rabdomioliza, występuje obszerny wywiad chorobowy, włączając niewydolność nerek będących zwykle następstwem długotrwałej cukrzycy. U takich pacjentów konieczna jest dokładniejsza kontrola.

Lek należy odstawić na kilka dni przed planowanymi dużymi zabiegami chirurgicznymi lub w razie wystąpienia ciężkiej choroby o ostrym przebiegu, w której konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Wpływ leku na wątrobę

Wstępne badania kliniczne wykazały znaczne (3-krotnie przekraczające górną granicę normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych chorych. Odchylenia te występowały najczęściej po 3-12 miesiącach stosowania lowastatyny. Nie stwierdzono przy tym żółtaczk, ani innych klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie występowały objawy nadwrażliwości. U jednego z tych chorych wykonano biopsję wątroby, która wykazała łagodne ogniskowe zapalenie wątroby. Niektórzy spośród badanych mieli nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby jeszcze przed zastosowaniem lowastatyny i (lub) spożywali znaczne ilości alkoholu. W przypadku chorych, u których przerwano podawanie leku z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, w tym u chorego, u którego wykonano biopsję wątroby, aktywność aminotransferaz powoli wracała do wartości sprzed leczenia.

W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych lowastatyny (EXCEL) trwających 48 tygodni, z udziałem 8245 chorych, znaczne (3-krotnie przekraczające górną granicę normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,1% badanych w grupie otrzymującej placebo, u 0,1% w grupie przyjmującej 20 mg lowastatyny na dobę, u 0,9% w grupie przyjmującej 40 mg lowastatyny na dobę oraz u 1,5% w grupie przyjmującej 80 mg lowastatyny na dobę.

Zaleca się oznaczenie aktywności aminotransferaz u chorych przed zastosowaniem produktu Liprox oraz okresową kontrolę tych aktywności w czasie leczenia, zwłaszcza u chorych z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub spożywających znaczne ilości alkoholu oraz u pacjentów, u których dawka zwiększona została do 40 mg lub więcej na dobę.

Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy przekracza 3-krotnie górną granicę normy, należy rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka. Należy szybko ponownie oznaczyć aktywność aminotransferaz. Jeśli zwiększona aktywność utrzymuje się lub postępuje, należy lek odstawić.

Liprox należy stosować ostrożnie u chorych, którzy przebyli choroby wątroby. Czynna choroba wątroby jest przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Liprox (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Wpływ leku na narząd wzroku

Nawet u osób nie stosujących żadnych leków z wiekiem postępuje zmętnienie soczewki. Wyniki długotrwałych obserwacji klinicznych nie wskazują na niepożądany wpływ lowastatyny na soczewki u ludzi.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanych badaniach na ograniczonej populacji dziecięcej (patrz punkty 4.8 oraz 5.1) nie wykryto żadnego wpływu lowastatyny na wzrost lub dojrzałość płciową dorastających chłopców ani na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt. Podczas leczenia lowastatyną należy zalecić dorastającym dziewczętom stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6). Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących stosowania lowastatyny u dzieci przed rozpoczęciem okresu pokwitania i dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki, jak również u pacjentów w wieku poniżej 10 lat.

Osoby w wieku podeszłym

W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania lowastatyny u osób powyżej 60 lat stwierdzono podobną skuteczność leku jak w populacji osób młodszych oraz nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych ani odchyłań w wynikach badań laboratoryjnych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rzadką. Liprox jest w tych przypadkach mniej skuteczny. Prawdopodobną przyczyną jest brak aktywności receptorów LDL. U chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Liprox częściej powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Hipertriglicerydemia

Lowastatyna jedynie umiarkowanie zmniejsza stężenie triglicerydów i nie jest zalecana do leczenia zaburzeń, których głównym objawem jest hipertriglicerydemia (tzn. hiperlipidemii typu I, IV i V).

Śródmiąższowa choroba płuc

W pojedynczych przypadkach u pacjentów leczonych niektórymi statynami (szczególnie podczas długotrwałego leczenia) występowała śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.8). Objawami mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów,

u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Zawartość laktozy

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w zalecanej jednostce dawkowania, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z CYP3A4

Lowastatyna jest metabolizowana przez CYP3A4, ale nie działa hamująco na CYP3A4. Nie należy więc oczekiwać, że będzie wpływała na stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 w osoczu. Substancje będące silnymi inhibitorami CYP3A4 (podane niżej) zwiększają ryzyko występowania miopatii poprzez zmniejszenie wydalania lowastatyny (Patrz również: punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, *Miopatia/Rabdomioliza* oraz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne):

- **Mibefradil**
- **Itrakonazol**
- **Ketokonazol**
- **Erytromycyna**
- **Klarytromycyna**
- **Inhibitory proteazy wirusa HIV**
- **Nefazodon**
- **Cyklosporyna**

Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenia lipidów we krwi (które same mogą spowodować wystąpienie miopatii)

Ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone podczas stosowania poniższych leków zmniejszających stężenie lipidów we krwi. Leki te nie są silnymi inhibitorami CYP3A4, ale stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii (Patrz również: punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, *Miopatia/Rabdomioliza*):

- **Gemfibrozyl**
- **Inne fibraty**
- **Niacyna (kwas nikotynowy) (≥1 g na dobę)**

Interakcje z innymi lekami

Amiodaron i werapamil

Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych leków blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HGM-CoA zwiększa ryzyko miopatii (patrz: punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, *Miopatia/Rabdomioliza*).

Pochodne kumaryny

Podczas jednoczesnego stosowania lowastatyny i pochodnych kumaryny może nastąpić u niektórych chorych wydłużenie czasu protrombinowego. Jeśli wskazane jest u tych pacjentów stosowanie leków przeciwzakrzepowych, czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem podawania lowastatyny, a potem okresowo w czasie leczenia, w celu upewnienia się, że nie nastąpiła istotna zmiana czasu protrombinowego. Kiedy okaże się, że czas protrombinowy jest stabilny, można go kontrolować w takich odstępach, jakie są zwykle zalecane u chorych leczonych przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny. Taką samą procedurę należy powtórzyć, jeśli zmienia się dawkę lowastatyny. Leczenie lowastatyną nie jest związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

W licznych badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania interakcji z antypiryną, digoksyną, doustnymi środkami hipoglikemizującymi, beta- adrenolitykami, inhibitorami kanału wapniowego, diuretykami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Lowastatyna wykazuje korzystną klinicznie interakcję farmakodynamiczną ze środkami wiążącymi kwasy żółciowe w jelicie. Zmniejszenie resorpcji zwrotnej kwasów żółciowych z jelita powoduje niedobór tzw. ugrupowań sterydowych i cholesterolu w komórkach wątroby. Wątroba reaguje na to zwiększeniem ilości receptorów LDL, co przyspiesza wychwyty tej frakcji cholesterolu z krwiobiegu.

Inne rodzaje interakcji

Sok grejpfrutowy zawiera jeden lub więcej związków, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać osoczowe stężenie leków metabolizowanych przez CYP3A4. Spożywanie niewielkich ilości soku grejpfrutowego (250 ml dziennie-1 szklanka) w minimalnym stopniu wpływa na czynną aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA w osoczu (zwiększenie o 34% mierzone jako pole pod krzywą [AUC] zależności stężenia od czasu) i nie ma znaczenia klinicznego. Jednakże, bardzo duże ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1,1 l dziennie) spożywane podczas terapii lowastatyną znacząco zwiększają aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA i z tego powodu należy unikać picia dużych ilości soku grejpfrutowego w czasie leczenia lowastatyną.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kategoria stosowania leku w ciąży: X.

Liprox jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Liprox u kobiet w ciąży nie zostało określone.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania lowastatyny u kobiet w ciąży.

Stwierdzono rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u noworodków matek, które w czasie ciąży przyjmowały inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Analiza około 200 prospektywnie obserwowanych przypadków ciąży wśród kobiet przyjmujących przez pierwszy trymestr ciąży lowastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej budowie wykazała, że częstość występowania wad rozwojowych u noworodków jest porównywalna z obserwowaną w populacji ogólnej.

Liczba odnotowanych przypadków ciąży jest wystarczająca do wykluczenia $\geq 2,5$ krotnego zwiększenia liczby wad rozwojowych u płodów w porównaniu z populacją ogólną.

Nie ma dowodów świadczących o tym, że częstość występowania wad wrodzonych u potomstwa matek stosujących lowastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej budowie różni się w porównaniu z populacją ogólną. Jednak stosowanie lowastatyny przez kobiety w ciąży może spowodować zmniejszenie stężenia mewalonianu (prekursora biosyntezy cholesterolu) we krwi płodu. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i odstawienie leków obniżających stężenie lipidów w okresie ciąży ma mały wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego powodu produktu Liprox nie należy stosować u kobiet w ciąży, kobiet podejrzewających, że mogą być w ciąży i kobiet próbujących zajść w ciążę. Stosowanie produktu Liprox należy przerwać na czas ciąży, a w przypadku podejrzenia ciąży, do momentu jej wykluczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lowastatyna przenika do mleka matki. Wiele leków przenika do mleka matki powodując ryzyko występowania działań niepożądanych u dziecka i dlatego kobiety zażywające produkt Liprox nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Lowastatyna jest na ogół dobrze tolerowana, objawy niepożądane są w większości łagodne i przemijające.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wystąpiły u ponad 1% chorych następujące objawy niepożądane (związane przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno z przyjmowaniem leku): wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności, niestrawność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból głowy, mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, wysypka i ból brzucha.

Inne objawy niepożądane występujące u 0,5% do 1% chorych, to: uczucie zmęczenia, świąd, suchość w ustach, bezsenność, zaburzenia snu i zaburzenia smaku.

Miopatia i rabdomioliza występowały rzadko.

W badaniach klinicznych (EXCEL), trwających 48 tygodni, w których porównywano lowastatynę z placebo, zaobserwowano podobne objawy niepożądane jak w badaniach wcześniejszych. Różnica w ich częstości występowania wśród chorych otrzymujących lek i wśród chorych otrzymujących placebo nie była statystycznie znamienne.

Inne objawy niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie przyjmowania preparatu to: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, wymioty, anoreksja, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia psychiczne (w tym lęki), łysienie, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz rumień wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa-Johnsona).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:

Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: miastenia

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: miastenia oczna

W rzadkich przypadkach stwierdzono zespół nadwrażliwości, w którym występował jeden lub więcej spośród następujących objawów: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, wielomięśniowe zapalenie reumatyczne, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie okołonaczyniowe, trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, dodatni wynik na przeciwciała przeciwjadrowe, wzrost OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, osłabienie, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia krwi do głowy, dreszcze, duszność i złe samopoczucie.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych

W rzadkich przypadkach stwierdzono znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Występowały także niekiedy nieprawidłowe parametry czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Ponadto zanotowano przypadki zwiększenia

aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (dotyczyły one frakcji pozasercowej CK). Było ono zwykle nieznaczne i przemijające, większa aktywność tego enzymu występowała rzadko (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Cukrzyca: częstość występowania zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lowastatyny (w dawkach 10 mg, 20 mg i 40 mg na dobę) oceniono w kontrolowanych badaniach z udziałem 100 dzieci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie z udziałem dorastających chłopców trwało 48 tygodni, a badanie z udziałem dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej, trwało 24 tygodnie.

Dawek większych niż 40 mg nie badano w tej grupie pacjentów.

Profil bezpieczeństwa stosowania lowastatyny u dzieci (uzyskany z ograniczonych badań klinicznych) był zasadniczo podobny do profilu u osób dorosłych, z wyjątkiem statystycznie istotnego obniżenia stężenia hormonu luteinizującego (LH) u dorastających dziewcząt leczonych lowastatyną.

Nie wykryto żadnego wpływu lowastatyny na wzrost lub dojrzałość płciową dorastających chłopców ani na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9. Przedawkowanie

Dotychczas nie ma szczególnych sposobów leczenia przedawkowania lowastatyny.

Należy zastosować ogólne zasady leczenia ostrych zatrueń i monitorować czynność wątroby.

Nie wiadomo, czy lowastatyna i jej metabolity są usuwane z krwi za pomocą dializy.

Pięciu zdrowych ochotników przyjęło lowastatynę w dawce do 200 mg jednorazowo bez klinicznie istotnych objawów niepożądanych. Zanotowano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania

lowastatyny. U żadnej z tych osób nie wystąpiły specyficzne objawy i wszyscy powrócili do zdrowia bez powikłań. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła 5-6 g.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Kod i grupa farmakoterapeutyczna według klasyfikacji: Środki modyfikujące stężenie lipidów.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Kod ATC: C 10 AA 02

Lowastatyna jest nieczynną laktonową postacią odpowiedniego kwasu hydroksylowego, będącego bardzo silnym inhibitorem syntezy endogennego cholesterolu: jest środkiem zmniejszającym stężenie cholesterolu.

Po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym lowastatyna jest szybko hydrolizowana do β -hydroksykwasu, który jest inhibitorem kompetycyjnym reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje jeden z początkowych, wpływających na szybkość syntezy etapów biosyntezy cholesterolu w organizmie. W badaniach klinicznych wykazano, że lowastatyna zmniejsza całkowite stężenie cholesterolu w osoczu oraz stężenie cholesterolu zawartego we frakcji LDL (lipoproteiny o małej gęstości) i we frakcji VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości). Ponadto lowastatyna w średnim stopniu zwiększa stężenie cholesterolu zawartego we frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) oraz zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu.

Aktywna postać lowastatyny jest specyficznym inhibitorem reduktazy HMG-CoA- enzymu, który katalizuje przemianę HMG-CoA do mawalonianu. Przemiana HMG-CoA do mawalonianu jest jednym z początkowych etapów biosyntezy cholesterolu, co powoduje, że podczas leczenia lowastatyną nie trzeba obawiać się gromadzenia potencjalnie toksycznych steroli. Ponadto HMG-CoA jest szybko przekształcany powtórnie do acetylo-koenzymu A, który uczestniczy w wielu procesach biosyntezy w organizmie.

Zbadano skuteczność lowastatyny w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii u chorych, u których stosowanie jedynie diety nie było wystarczające. Lowastatyna skutecznie zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu-LDL u osób z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i z innymi postaciami hipercholesterolemii, a także hiperlipoproteinemią mieszaną w przypadkach, gdy głównym objawem jest zwiększenie stężenia cholesterolu. Wyraźną poprawę stwierdzono w ciągu 2 tygodni, natomiast maksymalny skutek działania leku występował w ciągu 4-6 tygodni. Utrzymywał się w czasie kontynuowania leczenia. Po odstawieniu lowastatyny stężenie cholesterolu całkowitego powracało do wartości sprzed leczenia.

Lowastatyna jest substancją skutecznie działającą u chorych z pierwotną hipercholesterolemią, u których występuje również cukrzyca typu I (insulinozależna) wyrównana przez insulinoterapię lub cukrzyca typu II (insulinoniezależna). Zmniejszenie stężenia lipidów w osoczu było porównywalne do notowanego u chorych bez cukrzycy. Lowastatyna nie wpływa na stężenie glukozy we krwi.

W badaniach klinicznych lowastatyna stosowana w skojarzeniu z kolestypolem lub w monoterapii hamowała rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych.

Skuteczność leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych za pomocą lowastatyny określono w trzech, trwających 2-2,5 roku, randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą. Wszyscy chorzy mieli miażdżycę tętnic wieńcowych stwierdzoną w angiogramach techniką ilościowej angiografii ocenionej komputerowo (QCA).

W badaniach pod nazwą ACAPS oceniono wpływ leczenia lowastatyną na miażdżycę tętnic szyjnych ocenianą ultrasonograficznie (B-mode) u chorych z wczesnymi zmianami bez objawów klinicznych, ze średnim stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy wynoszącym 235 mg/dl (6,1 mmol/l) i bez stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca. Badaniem ultrasonograficznym oceniono średnią zmianę

maksymalnej grubości błony środkowo-wewnętrznej 12 segmentów tętnic szyjnych u każdego pacjenta po 3 latach terapii w stosunku do początku badania. Stwierdzono istotną regresję zmian w tętnicach szyjnych u chorych przyjmujących lowastatynę w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Wśród chorych leczonych lowastatyną stwierdzono o 64% mniejszą liczbę przypadków poważnych zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 1,1% i 3,0%; $p=0,04$) oraz 88% zmniejszenie całkowitej liczby zgonów (odpowiednio 0,2% i 1,7%; $p=0,02$).

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 132 chłopców w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (u których początkowe stężenie cholesterolu-LDL wynosiło 189-500 mg/dl) podzielono losowo na dwie grupy, którym podawano lowastatynę ($n=67$) lub placebo ($n=65$) przez 48 tygodni. Dawka lowastatyny podawanej raz na dobę, wieczorem, wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg przez pozostały okres badania. Stwierdzono, że lowastatyna w sposób znaczący zmniejsza średnią wartość początkowego stężenia cholesterolu całkowitego o 19,3 %, średnie stężenie cholesterolu-LDL o 24,2% oraz średnie stężenie apolipoproteiny B o 21%.

Podobne rezultaty uzyskano w innym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 54 dziewcząt w wieku od 10 do 17 lat, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (u których początkowe stężenie cholesterolu-LDL wynosiło 160-400 mg/dl) podzielonych losowo na dwie grupy, którym podawano lowastatynę ($n=35$) lub placebo ($n=19$) przez 24 tygodnie. Dawka lowastatyny podawanej raz na dobę, wieczorem, wynosiła 20 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 40 mg przez pozostały okres badania. Stwierdzono, że lowastatyna w sposób znaczący zmniejsza średnią wartość początkowego stężenia cholesterolu całkowitego o 22,4 %, średnie stężenie cholesterolu-LDL o 29,2%, średnie stężenie apolipoproteiny B o 24,4% oraz medianę stężenia trójglicerydów o 22,7%.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lowastatyny w dawkach powyżej 40 mg na dobę u dzieci. Nie ustalono długoterminowej skuteczności stosowania leczenia lowastatyną w dzieciństwie ukierunkowanego na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności wśród osób dorosłych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Lowastatyna jest laktonem, który in vivo łatwo ulega hydrolizie do odpowiedniego β -hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hamowanie reduktazy HMG-CoA stanowi podstawę do przeprowadzenia badań farmakokinetycznych metabolitów (β -hydroksykwasów), określanych jako czynne inhibitory. Po hydrolizie zasadowej bada się ogólną aktywność inhibitorów (suma inhibitorów czynnych oraz ukrytych) w osoczu po podaniu lowastatyny.

Po podaniu doustnym lowastatyny znakowanej węglem ^{14}C , 10% dawki jest wydalane w moczu i 83% z kałem. Ten ostatni wskaźnik odpowiada wchłoniętym metabolitom leku wydalonym z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu. Na czterech gatunkach zwierząt przeprowadzono testy, które wykazały, że wchłonięciu ulega około 30% dawki doustnej w porównaniu z dawką referencyjną podaną dożylnie. Badania na psach wykazały, że dostępność wchłoniętego leku w krążeniu ogólnym jest ograniczona na skutek znacznego wychwytu lowastatyny w wątrobie (efekt pierwszego przejścia) – pierwotnym miejscu działania leku i w następstwie wydalania metabolitów leku z żółcią. W badaniu z udziałem 4 pacjentów z hipercholesterolemią, którym podano lek w pojedynczej dawce stwierdzono, że mniej niż 5% dawki doustnej lowastatyny przenika do krążenia ogólnego jako czynne inhibitory. Lowastatyna i jej metabolit- β -hydroksykwas, są w znacznym stopniu wiązane z białkami osocza (powyżej 95%). Badania na zwierzętach wykazały, że lowastatyna przenika przez barierę krew-mózg i łożysko.

Głównymi czynnymi metabolitami lowastatyny występującymi w osoczu krwi u człowieka są: β -hydroksykwas lowastatyny oraz jego pochodne 6'-hydroksy, 6'-hydroksymetylo oraz

6'-eksometyleno. Maksymalne stężenie inhibitorów czynnych i inhibitorów ogółem stwierdzono po 2 do 4 godzinach od przyjęcia dawki. Stężenie inhibitorów w osoczu wykazywało zależność liniową w zakresie dawek lowastatyny do 120 mg. W przypadku podawania pacjentom lowastatyny raz na dobę stężenie w stanie stacjonarnym występowało pomiędzy 2. a 3. dniem stosowania leku, a stężenia inhibitorów czynnych i inhibitorów ogółem stanowiły 1,5 wartości uzyskiwanych po podaniu pojedynczej dawki lowastatyny. Po podaniu lowastatyny na czczo osoczowe stężenia inhibitorów czynnych i inhibitorów ogółem stanowiły 2/3 wartości stężeń uzyskiwanych w przypadku podania lowastatyny bezpośrednio po standardowym posiłku.

Po podaniu pojedynczej dawki lowastatyny pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) stwierdzono około 2-krotnie większe stężenie inhibitorów ogółem w porównaniu z osobami zdrowymi.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dawka LD₅₀ lowastatyny podanej myszom dożołądkowo wynosi 1000 mg/kg (> 15 g/m²).

U psów stwierdzono, iż dopiero dawka ≥ 60 mg/kg m.c./dobę wywiera efekt neurotoksyczny. Dawka ta wywołuje stężenie leku we krwi psów 30 razy wyższe niż dawka 80 mg/dobę u ludzi.

Badania karcynogenezy, mutagenezy i zdolności reprodukcyjnej

U myszy, którym podawano 20 i 100 mg/kg m.c./dobę nie stwierdzono zwiększonej zapadalności na nowotwory. Po dawkach 300 do 500 mg/kg m.c./dobę obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i gruczolaków płuc.

Nie stwierdzono mutagennego działania lowastatyny na szczepy *Salmonella typhimurium*, ani uszkodzenia materiału genetycznego w hepatocytach szczurów i myszy. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu lowastatyny na zdolności reprodukcyjne szczurów, jednakże u psów dawka 20 mg/kg m.c./dobę wywoływała atrofię jąder, zmniejszenie spermatogenezy i degenerację spermatocytów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian
Indygotyna (E 132)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek pakowanych w blistry PVC/Aluminium.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Tel. +48 61 66 51 500

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8423

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO