

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lovasterol, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (hiperlipoproteinemia typu IIa i IIb) u pacjentów, u których dieta z ograniczoną ilością nasyconych tłuszczów i cholesterolu oraz inne nefarmakologiczne metody leczenia nie były skuteczne.
- Spowolnienie rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową w kompleksowym leczeniu zmierzającym do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu LDL.

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem diety.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie zależne jest od stanu pacjenta i oczekiwanego efektu leczenia.

W czasie leczenia należy stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu.

Produkt leczniczy należy przyjmować w czasie posiłku.

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

Pacjenci z nasiloną hipercholesterolemią, początkowo 20 mg na dobę, jednorazowo, podczas wieczornego posiłku. Wykazano, że produkt przyjmowany o tej porze jest bardziej skuteczny niż zażywany w tej samej dawce podczas posiłku porannego.

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią, początkowo 10 mg na dobę, jednorazowo, podczas wieczornego posiłku.

Nie należy stosować dawki większej niż 80 mg na dobę. Dawkę tę podaje się jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych - podczas porannego i wieczornego posiłku. Dawki podzielone (tzn. podawane dwa razy na dobę) są nieco bardziej skuteczne niż dawka podawana jeden raz na dobę. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż co 4 tygodnie.

Pacjenci stosujący leki immunosupresyjne powinni rozpoczynać leczenie lowastatyną w dawce 10 mg na dobę i nie powinni stosować dawki większej niż 20 mg na dobę. Podczas leczenia należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu w surowicy krwi. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć, jeśli stężenie cholesterolu LDL spadnie poniżej 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l) lub stężenie całkowitego cholesterolu spadnie poniżej 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Lowastatyna w niewielkim stopniu (ok. 10%) jest wydalana z moczem i dlatego nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża lub okres karmienia piersią.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Choroby mięśni szkieletowych (miopatia).
- Utrudniony odpływ żółci (cholestaza).
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z mibefradilem, lekiem blokującym kanał wapniowy z grupy pochodnych tetralolowych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Przed rozpoczęciem leczenia lowastatyną należy prowadzić leczenie nefarmakologiczne z zachowaniem odpowiedniej diety, zwiększeniem aktywności fizycznej, zmniejszeniem masy ciała.

Zaleca się okresowe przerwanie leczenia lowastatyną w takich przypadkach jak: ciężkie infekcje, niedociśnienie, urazy, poważne zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe, duże zabiegi chirurgiczne (produkt leczniczy należy odstawić na kilka dni przed planowanymi dużymi zabiegami chirurgicznymi), w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby o ostrym przebiegu, w której konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego, a także przy niekontrolowanych skurczach mięśni.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, 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.

Wpływ na mięśnie

Lowastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może niekiedy wywołać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), nawet dziesięciokrotnie przekraczającej górną granicę wartości prawidłowych. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. 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 jednocześnie z następującymi substancjami:

Silne inhibitory CYP3A4:

Cyklosporyna, mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV lub nefazodon - zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Produkty lecznicze 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).

Inne produkty lecznicze:

Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych produktów blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami produktów leczniczych z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii (patrz punkt 4.5).

Kwas fusydowy

Nie wolno stosować lowastatyny jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w okresie 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych jednocześnie kwasem fusydowym i statynami (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego przez dłuższy czas, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie lowastatyny i kwasu fusydowego należy rozważyć wyłącznie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki.

W badaniach klinicznych (EXCEL), w trakcie których pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych 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, telitromycyną, inhibitorami proteazy wirusa HIV i nefazodonem.**

Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną czy telitromycyną jest nieuniknione należy przerwać stosowanie lowastatyny na czas trwania leczenia. Jednoczesne

stosowanie **mibefradilu** i lowastatyny jest przeciwwskazane. Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z innymi produktami leczniczymi, które w dawkach terapeutycznych wywierają silny hamujący wpływ na CYP3A4, chyba że korzyści z leczenia skojarzonego przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii.

- 2. Nie należy stosować dawki lowastatyny większej niż 20 mg na dobę u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, 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 przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii. Stosowanie tych produktów jednocześnie z lowastatyną powoduje zwykle tylko niewielkie dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, można natomiast osiągnąć dalsze zmniejszenie stężenia trójglicerydów i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL.

Analiza opisanych w literaturze przypadków rabdomiolizy po zastosowaniu fibratów wykazała, że rabdomioliza występuje najczęściej po jednoczesnym zastosowaniu fibratów i statyn, a w szczególności lowastatyny.

- 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 przewyższą ryzyko wystąpienia miopatii.

- 4. Przed rozpoczęciem stosowania lowastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego 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 dziesięciokrotnie większej od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową oznacza wystąpienie miopatii. W większości przypadków po szybkim odstawieniu produktu objawy ze strony mięśni ustępowały i zmniejszała się aktywność CK.

Można rozważyć przeprowadzanie okresowych badań aktywności CK u pacjentów rozpoczynających leczenie lowastatyną, lub u których zwiększana jest dawka produktu leczniczego. Nie gwarantuje to jednak uniknięcia wystąpienia miopatii.

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.

- 5. U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono niewydolność nerek będącą zwykle następstwem długotrwałej cukrzycy należy zachować ostrożność podczas leczenia lowastatyną. U takich pacjentów konieczna jest dokładniejsza kontrola ze względu na możliwość wystąpienia rabdomiolizy.**

Wpływ lowastatyny na wątrobę

Wstępne badania kliniczne wykazały znaczne (trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych) zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. 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 pacjentów 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 pacjentów, u których przerwano podawanie lowastatyny z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, w tym u pacjenta, u którego wykonano biopsję wątroby, aktywność aminotransferaz powoli wracała do wartości sprzed leczenia.

W szerokich badaniach klinicznych lowastatyny (EXCEL) trwających 48 tygodni, z udziałem 8245 pacjentów, znaczne (trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych) 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 oznaczanie aktywności aminotransferaz u pacjentów przed zastosowaniem lowastatyny oraz okresową kontrolę tych aktywności w czasie leczenia, zwłaszcza u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub spożywających znaczne ilości alkoholu oraz u pacjentów, u których dawka zwiększona została do 40 mg na dobę lub więcej.

Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy przekroczy trzykrotnie górną granicę normy, należy rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka. Należy ponownie szybko oznaczyć aktywność aminotransferaz. Jeśli zwiększona aktywność utrzymuje się lub postępuje, należy odstawić lowastatynę.

Lowastatyna, podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, powodowała niekiedy umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (poniżej trzykrotnej wartości górnej granicy normy) (patrz punkt 4.8). Zmiany te występowały wkrótce po rozpoczęciu leczenia lowastatyną, zwykle były przemijające i nie towarzyszyły im żadne objawy chorobowe; odstawienie produktu leczniczego nie było konieczne.

Lowastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy przebyli choroby wątroby. Czynna choroba wątroby jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Wpływ lowastatyny 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.

Stosowanie lowastatyny u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniu klinicznym poświęconym stosowaniu lowastatyny u pacjentów powyżej 60 lat stwierdzono podobną skuteczność produktu leczniczego jak u pacjentów młodszych oraz nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych ani odchyień w wynikach badań laboratoryjnych.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanych badaniach (patrz punkty 4.8 i 5.1) nie wykazano mierzalnego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. Dorastające dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lowastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). Lowastatyna nie została odpowiednio przebadana u niedojrzałych płciowo dzieci lub dziewcząt przed rozpoczęciem miesiączkowania, ani u pacjentów poniżej 10 lat.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rzadką. Lowastatyna jest w tych przypadkach mniej skuteczna. Prawdopodobną przyczyną jest brak aktywnych receptorów LDL. U osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lowastatyna częściej powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.8).

Hipertrójglicerydemia

Lowastatyna jedynie umiarkowanie zmniejsza stężenie trójglicerydów i nie jest zalecana do leczenia zaburzeń, których głównym objawem jest hipertrójglicerydemia (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.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktozę.

Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z izoenzymem CYP3A4

Lowastatyna jest metabolizowana przez CYP3A4, ale nie działa hamująco na ten izoenzym. Należy więc oczekiwać, że nie będzie wpływała na stężenia innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 w osoczu. Substancje będące silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii poprzez zmniejszanie wydalania lowastatyny. Do nich należą: **mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV, nefazodon, cyklosporyna, danazol** (patrz również punkty 4.4 i 5.2).

Interakcje z produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenia lipidów we krwi (same mogą spowodować wystąpienie miopatii).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone podczas stosowania następujących produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów we krwi: **gemfibrozyl, inne fibraty, niacyna (kwas nikotynowy) (≥1 g na dobę)**.

Produkty te nie są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, ale stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii. Patrz również punkt 4.4.

Interakcje z innymi produktami

Jednoczesne stosowanie **amiodaronu** lub **werapamilu** (lecz nie innych produktów blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami produktów leczniczych z grupy inhibitorów reduktazy HGM-CoA zwiększa ryzyko miopatii (patrz punkt 4.4).

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznan. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych takim połączeniem. U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo uważa się za konieczne, leczenie lowastatyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz także punkt 4.4).

Inne rodzaje interakcji

Sok grejpfrutowy zawiera jeden lub więcej związków, które hamują CYP3A4. Mogą zatem zwiększać osoczowe stężenia produktów metabolizowanych przez ten izoenzym. Spożywanie niewielkich ilości soku grejpfrutowego (250 ml na dobę - 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 to znaczenia klinicznego. Jednakże, bardzo duże ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1,1 litra na dobę) spożywane podczas leczenia lowastatyną znacząco zwiększają aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA. Z tego powodu należy unikać picia dużych ilości soku grejpfrutowego w czasie leczenia lowastatyną.

Pochodne kumaryny

Podczas jednoczesnego stosowania lowastatyny i pochodnych kumaryny może nastąpić u niektórych pacjentów 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. Gdy czas ten jest stabilny, można go kontrolować w takich odstępach, jakie są zwykle zalecane u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny. Taką samą procedurę należy powtórzyć, jeśli zmienia się dawkę lowastatyny. Leczenie lowastatyną nie jest związane z występowaniem krwawień lub ze zmianami czasu protrombinowego u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Bezpieczeństwo stosowania lowastatyny 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 inne inhibitory 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.

Miażdżyca 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 leczniczego nie należy stosować u kobiet w ciąży, kobiet podejrzewających, że mogą być w ciąży i kobiet próbujących zajść w ciążę. Stosowanie produktu należy przerwać na czas ciąży, a w przypadku podejrzenia ciąży, do momentu jej wykluczenia.

Karmienie piersią

Brak badań dotyczących przenikania lowastatyny lub jej metabolitów do mleka kobiet karmiących, dlatego w czasie karmienia piersią produkt należy odstawić (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z uwagi na występowanie po lowastatynie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, należy poinformować pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn. Należy zachować ostrożność szczególnie w początkowym okresie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Lowastatyna jest na ogół dobrze tolerowana. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny i przemijający.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność działania lowastatyny (10, 20 i 40 mg na dobę) u 100 dzieci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających 48 tygodni u dorastających chłopców i 24 tygodnie u dziewcząt, które miesiączkowały przynajmniej od roku. Dawki powyżej 40 mg nie były badane w tej populacji.

Profil bezpieczeństwa dla lowastatyny oznaczony w tych kontrolowanych badaniach klinicznych był podobny do profilu u osób dorosłych, z wyjątkiem statystycznie istotnego obniżenia poziomu LH u dorastających dziewcząt przyjmujących lowastatynę. Nie wykazano żadnego mierzalnego

wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub na długość trwania cyklu miesięczkowego u dziewcząt (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy

Niezbyt często: bezsenność, zaburzenia snu, parestezje

Częstość nieznana: miastenia

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia

Niezbyt często: podrażnienie oczu

Częstość nieznana: miastenia oczna

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: bóle w klatce piersiowej

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności

Niezbyt często: zgaga, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Niezbyt często: świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe

Niezbyt często: bóle kończyn dolnych, bóle ramion, bóle stawów

Rzadko: miopatia i rabdomioliza, z lub bez ostrej niewydolności nerek

Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zmniejszenie popędu płciowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Niezbyt często: uczucie zmęczenia, wypadanie włosów

Badania diagnostyczne

Rzadko: znaczny i trwały wzrost aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny; zwykle nieznaczne i przemijające podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy.

Zwiększone stężenie kinazy kreatynowej związane z rozpadem mięśni poprzecznie prążkowanych i uszkodzeniem nerek, częściej obserwowano u pacjentów po przeszczepach.

W pojedynczych przypadkach obserwowano ostre zapalenie trzustki (nie potwierdzono związku między wystąpieniem tego działania niepożądanego a stosowaniem lowastatyny).

Po wprowadzeniu lowastatyny do obrotu stwierdzono występowanie innych objawów niepożądanych:

zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna, anoreksja, neuropatia obwodowa, zaburzenia psychiczne w tym lęki, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz rumień wielopostaciowy, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

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 badania na przeciwciała przeciwjądrowe, wzrost OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, osłabienie, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia krwi do głowy, dreszcze, duszność i złe samopoczucie.

Po zastosowaniu niektórych leków z grupy statyn obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmarne sny
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- W pojedynczych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)
- Cukrzyca: częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

W razie przedawkowania lowastatyny mogą wystąpić objawy wymienione w punkcie 4.8, ale o większym nasileniu.

Największe dawki w jakich została przyjęta lowastatyna wynosiły 5-6 g. Po takich dawkach u pacjentów nie wystąpiły swoiste działania niepożądane. Wszyscy powrócili do zdrowia.

Leczenie

Brak specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania lowastatyny. Należy zastosować ogólne zasady leczenia ostrych zatruc i monitorować czynność wątroby. Nie wiadomo, czy lowastatyna i jej metabolity są usuwane z krwi za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA,

kod ATC: C10AA02

Lowastatyna jest nieaktywnym farmakologicznie laktonem kwasu hydroksylowego, będącego bardzo silnym inhibitorem syntezy endogennego cholesterolu; jest lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu.

Po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym lowastatyna jest szybko hydrolizowana do β -hydroksykwasu, który jest inhibitorem kompetycyjnym reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje jeden z początkowych, wpływających na szybkość syntezy, etapów biosyntezy cholesterolu w organizmie (przemianę HMG-CoA do mewalonianu). W badaniach klinicznych wykazano, że lowastatyna zmniejsza całkowite stężenie cholesterolu w osoczu oraz stężenie cholesterolu zawartego we frakcjach LDL (lipoproteiny o małej gęstości) i 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 trójglicerydów w osoczu.

Aktywna postać lowastatyny jest specyficznym inhibitorem reduktazy HMG-CoA - enzymu, który katalizuje przemianę HMG-CoA do mewalonianu. Przemiana HMG-CoA do mewalonianu 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 pacjentów, u których stosowanie jedynie diety nie było wystarczające. Lowastatyna skutecznie zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL u pacjentów heterozygotycznych z hipercholesterolemią rodzinną i z innymi postaciami hipercholesterolemii, a także z hiperlipoproteinemią mieszaną w przypadkach, gdy głównym objawem jest zwiększenie stężenia cholesterolu. Wyraźną poprawę stwierdzano w ciągu 2 tygodni, zaś maksymalny skutek działania lowastatyny występował w ciągu 4-6 tygodni. Utrzymywał się on w czasie kontynuowania leczenia. Po odstawieniu lowastatyny stężenie cholesterolu całkowitego powracało do wartości sprzed leczenia.

Lowastatyna jest skuteczna u pacjentów 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 pacjentów bez cukrzycy. Lowastatyna nie wpływała 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 lowastatyną określono w trzech, trwających 2-2,5 roku, randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą.

U wszystkich pacjentów występowała miażdżycza tętnic wieńcowych stwierdzona w angiogramach wykonanych techniką ilościowej angiografii wieńcowej ocenianej komputerowo (QCA).

W badaniach pod nazwą ACAPS oceniano wpływ leczenia lowastatyną na miażdżycę tętnic szyjnych ocenianą ultrasonograficznie (B-mode) u pacjentów 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 oceniano średnią zmianę maksymalnej grubości błony środkowo-wewnętrznej 12 segmentów tętnic szyjnych u każdego pacjenta po 3 latach leczenia w stosunku do początku badania. Stwierdzono istotną regresję zmian w tętnicach szyjnych u pacjentów przyjmujących lowastatynę w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Wśród pacjentów 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 o 88% zmniejszenie całkowitej liczby zgonów (odpowiednio 0,2 % i 1,7%; $p = 0,02$).

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą, 132 chłopców pomiędzy 10 a 17 rokiem życia z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (wyjściowy poziom LDL-C: 189-500 mg/dl) otrzymywało losowo lowastatynę ($n=67$) lub placebo ($n=65$) przez 48 tygodni. Dawka lowastatyny podawana raz na dobę, wieczorem, wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni i następnie 40 mg. Lowastatyna znacząco obniżyła średnie

wyjściowe stężenie całkowitego cholesterolu o 19,3%, LDL-C o 24,2% i apolipoproteiny B o 21%.

Podobnie w innym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, 54 dziewczynki pomiędzy 10 a 17 rokiem życia, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (wyjściowy poziom LDL-C: 160-400 mg/dl) zostały przydzielone do grupy przyjmującej lowastatynę (n=35) albo placebo (n=19) przez 24 tygodnie. Dawka lowastatyny podawana jeden raz na dobę, wieczorem, wynosiła 20 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 40 mg. Lowastatyna znacząco obniżyła stężenie wyjściowe cholesterolu całkowitego o 22,4%, średni poziom LDL-C o 29,2%, średni poziom apolipoproteiny B o 24,4% i trójglicerydów o 22,7%.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę nie były badane u dzieci. Długoterminowa skuteczność leczenia lowastatyną w dzieciństwie w celu zmniejszenia zachorowalności i umieralności w wieku dorosłym nie została ustalona.

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 przeprowadzania 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 ^{14}C , 10% dawki jest wydalane z moczem 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 wchłanianiu ulega około 30% dawki doustnej w porównaniu z dawką referencyjną podaną dożylnie. Badania na psach wykazały, że dostępność wchłoniętej lowastatyny w krążeniu ogólnym jest ograniczona na skutek znacznego wychwytu lowastatyny w wątrobie (efekt pierwszego przejścia) - pierwotnym miejscu działania produktu i w następstwie wydalania metabolitów lowastatyny z żółcią. W badaniu z udziałem 4 pacjentów z hipercholesterolemią, którym podano lowastatynę 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 przez 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 stężenia inhibitorów czynnych i inhibitorów ogółem stwierdzano po 2-4 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 produktu, 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 dwukrotnie większe stężenie inhibitorów ogółem w porównaniu z osobami zdrowymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie karcynogenne

W badaniach nad działaniem karcynogennym na myszach, którym podawano lowastatynę przez 21 miesięcy w dawce 500 mg/kg mc. na dobę (dawka znacznie wyższa niż zwykle stosowana u ludzi), o wiele częściej obserwowano występowanie nowotworów i włókniaków wątroby (zarówno u samców jak i samic).

Znacznie częściej występowały również włókniaki płuc u samic myszy, po dawkach czterokrotnie większych od zwykle stosowanych u ludzi.

Obserwowano częstsze występowanie brodawczaka niegruczołowej części śluzówki żołądka u myszy, którym podawano lowastatynę w dawce początkowej od jedno- do dwukrotnie większej od stosowanej u ludzi.

W badaniach na szczurach, którym podawano lowastatynę przez 24 miesiące, w dawkach od dwu- do siedmiokrotnie większych od maksymalnej dawki stosowanej u ludzi, u samców obserwowano częstsze występowanie nowotworów wątroby.

Działanie mutagenne

W teście mutagennym mikrobiologicznym wykonanym na szczepie *Salmonella typhimurium* nie obserwowano działania mutagennego lowastatyny. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem hepatocytów myszy oraz *in vivo* w teście aberracji chromosomalnej szpiku kostnego, nie występowało uszkodzenie materiału genetycznego.

Wpływ na płodność

U psów otrzymujących lowastatynę w dawkach 20 mg/kg mc. na dobę obserwowano zanik jąder, zmniejszenie spermatogenezy, degenerację spermatocytów i tworzenie się komórek olbrzymich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza proszek
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Kwas stearynowy
Butylohydroksyanizol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Lovasterol tabletki 20 mg jest pakowany po 28 tabletek w fiolki polipropylenowe lub w blistry z folii Aluminium/PVC wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 20 mg: pozwolenie nr 8285

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.09.2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.07.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**