

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOVASTIN, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 20 mg lowastatyny (*Lovastatinum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki barwy jasnoniebieskiej, okrągłe, o średnicy 9 mm, obustronnie płaskie, z wytłoczonym rowkiem dzielącym po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Lovastin stosuje się jednocześnie z odpowiednią dietą w pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b) w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których sama dieta i inne metody leczenia nie dały zadowalających wyników.
- Lovastin stosuje się w miażdżycy tętnic wieńcowych jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zapobiegania powiększeniu się istniejących zmian miażdżycowych oraz zmniejszenia ilości nowo powstałych blaszek miażdżycowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których sama dieta nie dała zadowalających wyników.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa zazwyczaj wynosi 20 mg (1 tabletkę).

W razie potrzeby dawkę można zwiększać o 20 mg (1 tabletkę), nie częściej, niż co 4 tygodnie.

Maksymalna dawka dobową lowastatyny wynosi 80 mg (4 tabletki).

U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne jednocześnie z lowastatyną oraz u pacjentów ze schorzeniami dróg żółciowych i u pacjentów z niewydolnością nerek początkowa dawka dobową lowastatyny wynosi 10 mg (½ tabletki).

Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg na dobę.

Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć, jeżeli stężenie LDL-cholesterolu jest mniejsze niż 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l) lub stężenie całkowitego cholesterolu jest mniejsze niż 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Lovastin u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze ustalone. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1. Jednakże na tej podstawie nie można opracować zaleceń dotyczących dawkowania.

Produkt przeznaczony do stosowania doustnego.

Lovastin można przyjmować w jednej dawce z posiłkiem wieczornym lub w dawkach podzielonych z posiłkiem porannym i wieczornym.

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 CYP 3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu) (patrz punkt 4.5)
- Jednoczesne stosowanie z mibefradilem (antagonistą wapnia z grupy pochodnych tetralolowych) (patrz punkty 4.4 i 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 następujących przypadkach: ciężkie infekcje, niedociśnienie tętnicze, 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.

Produktu leczniczego Lovastin nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo, a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tklivości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lovastin i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszane były pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, bezproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała oraz gorączkę). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Wpływ na mięśnie

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.

Lowastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może niekiedy wywołać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tklivością lub osłabieniem i obrzękiem, z towarzyszącym zwiększeniem

aktywności kinazy kreatynowej (CPK), nawet dziesięciokrotnie przekraczającym górną granicę wartości prawidłowych. Miopatia czasem przekształca się w rhabdomyolizę 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/rhabdomyolizy jest większe, jeśli lowastatynę stosuje się jednocześnie z następującymi substancjami:

- Silne inhibitory CYP3A4:
cyklosporyna, mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV lub nefazodon, zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Leki zmniejszające stężenie lipidów (same mogą spowodować miopatię):
gemfibrozyl i inne fibraty oraz niacyna w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (> 1g na dobę) zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny (patrz punkt 4.4).
- Inne substancje:
Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych antagonistów wapnia) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia miopatii/rhabdomyolizy jest zależne od dawki.

Wnioski:

1. Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, 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 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 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 u leczonych pacjentów.

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 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 CPK co najmniej dziesięciokrotnie ponad górną granicę wartości uznanej za prawidłową oznacza wystąpienie miopatii. W większości przypadków, po szybkim odstawieniu lowastatyny objawy ze strony mięśni ustępowały i zmniejszała się aktywność CPK.

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

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 na wątrobę

Wstępne badania kliniczne wykazały znaczne (trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych) zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. Zaburzenia 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 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) pili znaczne ilości alkoholu. W przypadku pacjentów, u których przerwano podawanie leku z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, w tym u pacjenta, u którego wykonano biopsję wątroby, aktywność aminotransferaz powoli wracała do wartości sprzed leczenia. W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych lowastatyny, 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 ich aktywności w czasie leczenia, zwłaszcza u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub pijących 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 szybko ponownie oznaczyć aktywność aminotransferaz. Jeśli zwiększona aktywność utrzymuje się lub postępuje, produkt leczniczy należy odstawić.

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 chorobę wątroby. Czynna choroba wątroby jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Wpływ na narząd wzroku

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

Efekty nerwowo-mięśniowe

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 Lovastin. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Stosowanie 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 działań niepożądanych ani odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych.

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).

Hipertriglicydemia

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

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 triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z narodowymi wytycznymi.

Dzieci i młodzież

W ograniczonej liczbie kontrolowanych badań (patrz punkty 4.8 i 5.1) nie stwierdzono wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub na długości cyklu miesiączkowego u dziewcząt. Dorastające dziewczęta należy poinformować o stosowaniu odpowiednich metod zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lowastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania lowastatyny u dzieci niedojrzałych płciowo lub u dziewcząt przed wystąpieniem pierwszego krwawienia miesiączkowego ani u pacjentów w wieku poniżej 10 lat.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Lovastin

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

Produkt leczniczy Lovastin zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 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. Należą do nich: mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV, nefazodon, cyklosporyna, danazol (patrz punkt 4.4 i 5.2).

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

Ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone podczas stosowania następujących leków zmniejszających stężenie lipidów we krwi: gemfibrozyl, inne fibraty, niacyna (kwas nikotynowy) (≥1 g na dobę). Leki te nie są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, ale stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (farmakodynamiczny lub farmakokinetyczny albo oba) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie lowastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Interakcje z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych antagonistów wapnia) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii (patrz punkt 4.4).

Inne rodzaje interakcji

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

Tikagrelor

Jednoczesne podawanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie wartości C_{max} symwastatyny o 81% i wartości AUC o 56% oraz zwiększenie wartości C_{max} kwasu symwastatyny o 64% i wartości AUC o 52%, przy czym w poszczególnych przypadkach odnotowano wzrost równy 2- do 3-krotnemu. Podawanie tikagreloru jednocześnie z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę może spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i należy je rozważyć w odniesieniu do potencjalnych korzyści. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Tikagrelor może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg.

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania lowastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzano 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 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.

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 miewalonianu (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.

Produkt leczniczy Lovastin jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Nie jest wiadomo czy lowastatyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ lowastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, kobiety karmiące piersią nie powinny przyjmować produktu leczniczego Lovastin (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ponieważ po zastosowaniu lowastatyny mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, należy poinformować pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do ciężkich działań niepożądanych, które zgłaszano w związku ze stosowaniem lowastatyny w badaniach klinicznych lub zgłaszano spontanicznie należą: miopatia i rabdomioliza, zapalenie wątroby, anoreksja, toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy.

Działania niepożądane zostały podzielone według częstości występowania (jeśli jest znana), następnie według grup układowo - narządowych (SOC – zgodnie z konwencją MedDRA) oraz według ciężkości.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych podano zgodnie z następującą klasyfikacją:

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 ($< 1/10\ 000$) (w tym pojedyncze przypadki)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana
Zaburzenia psychiczne			zmniejszenie popędu płciowego	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy	bezsenna, zaburzenia snu, parestezje, zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia	podrażnienie oczu		
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności	zgaga, wymioty, suchość w jamie ustnej		
	W pojedynczych przypadkach obserwowano ostre zapalenie trzustki (nie potwierdzono związku między wystąpieniem tego działania niepożądanego a stosowaniem lowastatyny).			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	wypadanie włosów, świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe	bóle kończyn dolnych, bóle ramion, bóle stawów	miopatia i rabdomioliza	immunosależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	uczucie zmęczenia, bóle w klatce piersiowej		

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono występowanie innych działań niepożądanych (brak jest danych na temat częstości ich występowania). Należą do nich:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną

Zaburzenia psychiczne
anoreksja, inne zaburzenia psychiczne, w tym lęki

Zaburzenia układu nerwowego
neuropatia obwodowa
miastenia

Zaburzenia oka
miastenia oczna

Zaburzenia układu immunologicznego
toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy

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.

Badania diagnostyczne

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

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

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

- utrata pamięci;
- zaburzenia seksualne;
- 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 triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie);
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność lowastatyny (10, 20 i 40 mg na dobę) oceniano u 100 dzieci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających 48 tygodni u dorastających chłopców i 24 tygodni u dziewcząt, u których minął przynajmniej jeden rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki. Dawki większe niż 40 mg nie były badane w tej populacji.

Profil bezpieczeństwa lowastatyny uzyskany podczas ograniczonej liczby kontrolowanych badań był na ogół podobny do profilu uzyskanego u pacjentów dorosłych; z wyjątkiem statystycznie znaczącego obniżenia stężenia LH u dziewcząt leczonych lowastatyną.

Nie stwierdzono wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkty 4.4 i 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.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania lowastatyny. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła 5 – 6 g. W tych przypadkach nie stwierdzono żadnych specyficznych objawów przedawkowania.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Lovastin należy rozważyć spowodowanie wymiotów lub płukanie żołądka. Aby zmniejszyć wchłanianie pozostającego jeszcze w przewodzie pokarmowym produktu, można podać węgiel aktywny.

W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A;
kod ATC: C10A A02

Lowastatyna jest nieaktywnym farmakologicznie laktonem hydroksykwasu, będącego bardzo silnym inhibitorem syntezy endogennego cholesterolu; jest substancją zmniejszającą stężenie cholesterolu. Po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym lowastatyna jest szybko hydrolizowana do β -hydroksykwasu, który jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje jeden z początkowych etapów biosyntezy cholesterolu w organizmie wpływających na szybkość syntezy (przemianę HMG-CoA do mewalonianu), co powoduje, że podczas leczenia lowastatyną nie trzeba obawiać się gromadzenia potencjalnie toksycznych steroli. 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 triglicerydów w osoczu. 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 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 było zwiększenie stężenia cholesterolu. Wyraźną poprawę stwierdzano w ciągu 2 tygodni, zaś maksymalne działanie produktu leczniczego występowało po upływie 4-6 tygodni.

Utrzymywało się ono w okresie 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 stwierdzanego 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.

W innych badaniach klinicznych stwierdzono istotną regresję zmian w tętnicach szyjnych ocenianą ultrasonograficznie 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 oraz zmniejszenie całkowitej liczby zgonów o 88%.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, 132 chłopców, w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (wyjściowe stężenie LDL-C 189-500 mg/dl) przydzielono losowo do grupy przyjmującej lowastatynę (n = 67) lub placebo (n = 65) przez 48 tygodni. Dawka lowastatyny przyjmowana raz na dobę wieczorem, wynosiła 10 mg w ciągu pierwszych 8 tygodni, 20 mg w czasie kolejnych 8 tygodni, a następnie 40 mg. Stosowanie lowastatyny znacznie obniżyło średnie początkowe całkowite stężenie cholesterolu (o 19,3%), średnie stężenie LDL-C (o 24,2%) oraz średni poziom apolipoproteiny B (o 21%).

Podobnie, w innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, 54 dziewczęta w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (wyjściowe stężenie LDL-C 160-400 mg/dl), u których minął przynajmniej rok od wystąpienia pierwszej miesiączki, przydzielono losowo do grupy przyjmującej lowastatynę (n = 35) lub placebo (n = 19) przez 24 tygodnie. Lowastatynę stosowano raz na dobę wieczorem w dawce 20 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w dawce 40 mg. Stosowanie lowastatyny znacznie obniżyło średnie początkowe całkowite stężenie cholesterolu (o 22,4%), średnie stężenie LDL-C (o 29,2%), średni poziom apolipoproteiny B (o 24,4%) oraz średni poziom triglicerydów (o 22,7%).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę nie było badane u dzieci. Długoterminowa skuteczność terapii lowastatyną stosowanej 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 drugi wskaźnik odpowiada wchłoniętym metabolitom leku wydalonym z żółcią, oraz lekowi niewchłoniętemu. Badania przeprowadzone na czterech gatunkach zwierząt wykazały, że wchłanianie się 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 leczniczego i w następstwie wydalania metabolitów leku 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'-hydroksylowa, 6'-hydroksymetylowa oraz 6'-eksometylenowa. 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 leczniczego, 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 rakotwórcze

W badaniach nad działaniem rakotwórczym na myszach, którym podawano lowastatynę przez 21 miesięcy w dawce 500 mg/kg mc./dobę (dawka znacznie większa 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 takiej samej lub 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 mikrobiologicznym dotyczącym mutagenności 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./dobę obserwowano zanik jąder, zmniejszenie spermatogenezy, degenerację spermatocytów i tworzenie się komórek olbrzymich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ludipress (laktoza jednowodna, powidon, krospowidon)
Indygotyna, lak (E 132)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC koloru oranżowego, w tekturowym pudełku.
28 szt.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
tel.: (22) 755 50 81

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7566

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.02.2013 r.

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