

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lovasterol, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera: 10 mg lowastatyny (*Lovastatinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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.

Preparat należy stosować z zachowaniem diety.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie zależne jest od stanu pacjenta i oczekiwanego efektu leczenia.

W czasie terapii należy stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu.

Preparat 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 preparat 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 leku 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.

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) nie powinni w zasadzie stosować lowastatyny w dawkach większych niż 20 mg/dobę. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie dużych dawek lowastatyny jest konieczne, lek należy stosować bardzo ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci

Nie dowiedziono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.
- 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, blokerem kanału wapniowego z grupy pochodnych tetralolowych (patrz punkt 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 takich przypadkach jak: ciężkie infekcje, niedociśnienie, urazy, poważne zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe duże zabiegi chirurgiczne (preparat 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.

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 przekraczającą górną granicę wartości prawidłowych. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano rzadkie przypadki zejść śmiertelnych. 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, inhibitory proteazy wirusa HIV lub nefazodon zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny (patrz punkt 4.5, 5.1).

Preparaty 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 preparaty:

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

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki.

W badaniach klinicznych (EXCEL), w trakcie których pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych preparatów 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 czy klarytromycyną jest nieuniknione należy przerwać stosowanie lowastatyny na czas trwania terapii. Jednoczesne stosowanie **mibefradilu** i lowastatyny jest przeciwwskazane. Należy unikać równoczesnego stosowania lowastatyny z innymi preparatami, 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 preparatów 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 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 dziesięciokrotnie większej od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową oznacza wystąpienie miopatii. W większości przypadków po szybkim odstawieniu preparatu 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 preparatu. 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 leku 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 leku 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 lub więcej mg na dobę.

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, należy lek 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 preparatu nie było konieczne.

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

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.

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniu klinicznym poświęconym stosowaniu lowastatyny u pacjentów powyżej 60 lat stwierdzono podobną skuteczność preparatu jak u pacjentów młodszych oraz nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych ani odchyleń 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 hipertrójglicydemia (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

Lek zawiera laktozę.

Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 punkt 4.4 i 5.2).

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

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

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

Interakcje z innymi preparatami

Jednoczesne stosowanie **amidaronu** lub **werapamilu** (lecz nie innych preparatów blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami preparatów z grupy inhibitorów reduktazy HGM-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 preparatów metabolizowanych przez ten izoenzym. 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 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. 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 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Preparat 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.

Miażdżycy jest chorobą przewlekłą i odstawienie leków obniżających stężenie lipidów w okresie ciąży ma mały wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego powodu preparatu nie należy stosować u kobiet w ciąży, kobiet podejrzewających, że mogą być w ciąży i kobiet próbujących zajść w ciążę. Stosowanie preparatu należy przerwać na czas ciąży, a w przypadku podejrzewania ciąży, do momentu jej wykluczenia.

Karmienie piersią:

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania:

Częste: występujące u przynajmniej 1% pacjentów

Niezbyt częste: występujące u 0,1% do 1% pacjentów

Rzadkie: występujące u 0,01% do 0,1% pacjentów

Bardzo rzadkie: występujące u mniej niż 0,01% pacjentów

W kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano następujące objawy niepożądane:

Częste:

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie;

Zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności;

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe;

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia.

Niezbyt częste: uczucie zmęczenia, bóle w klatce piersiowej, zgaga, wymioty, suchość w jamie ustnej, bóle kończyn dolnych, bóle ramion, bóle stawów, bezsenność, zaburzenia snu, parestezje, wypadanie włosów, świąd, podrażnienie oczu, zaburzenia smaku.

Rzadkie: miopatia i rabdomioliza, zmniejszenie popędu płciowego.

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 preparatu do sprzedaży stwierdzono występowanie innych objawów niepożądanych: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, anoreksja, neuropatia obwodowa,

zaburzenia psychiczne w tym lęki, toksyczna martwica 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 przeciwjadrowe, wzrost OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, osłabienie, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia krwi do głowy, dreszcze, duszność i złe samopoczucie.

Zmiany wskaźników laboratoryjnych

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

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).

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 objawy 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 endogenego cholesterolu; jest środkiem zmniejszającym stężenie cholesterolu.

Po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym lowastatyna jest szybko hydrolizowana do β -hydroksykwasu, który jest inhibitorem kompetycyjnym reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu 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 preparatu 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 terapii 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%; $p = 0,02$).

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 preparatu 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 -hydrokysykwask 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 preparatu, 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./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./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 przy przechowywaniu

Przechowywać w suchym miejscu, chronić od światła.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Preparat Lovasterol tabletki 10 mg jest pakowany po 30 tabletek w blistry z folii Al/PVC (3 blistry po 10 tabletek) wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 8284

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

13.09.2000 r. / 07.07.2005 r. / 29.06.2006 r. / 21.07.2008 r. / 05.07.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -03- 2 2

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15