



## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LOVASTIN, 20 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 20 mg lowastatyny (*Lovastatinum*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 209 mg.

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 tabletki).

W razie potrzeby dawkę można zwiększać o 20 mg (1 tabletki), 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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lovastin u dzieci poniżej lat 18 ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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, 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 niefarmakologiczne 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.

#### **Wpływ na mięśnie**

Lowastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może niekiedy wywołać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem i obrzękiem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CPK), nawet dziesięciokrotnie przekraczającym 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 i 5.1).
- Leki zmniejszające stężenie lipidów (same mogą spowodować miopatię):  
gemfibrozyl i inne fibraty oraz niacyna w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (> 1 g na dobę) zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny (patrz punkt 4.4).
- Inne substancje:  
Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych substancji blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki.

#### *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 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.

### **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 objawów niepożądanych ani odchyień 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).

### **Hipertriglicerydemia**

Lowastatyna jedynie umiarkowanie zmniejsza stężenie triglicerydów i nie jest zalecana do leczenia zaburzeń, których głównym objawem jest hipertriglicerydemia (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/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z narodowymi wytycznymi.

### **Substancje pomocnicze biologicznie czynne**

Lovastin zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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 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) ( $\geq 1$  g na dobę).

Leki te nie są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, ale stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii (patrz punkt 4.4).

### Interakcje z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych substancji blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami leków 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 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.

### 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 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 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 mewalonianu (prekursora biosyntezy cholesterolu) we krwi płodu. Miażdżycza 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)

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 $< 1/1\ 000$ )
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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	uczucie zmęczenia, bóle w klatce piersiowej	
---	------------	---	--

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono występowanie innych objawów 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

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/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

## 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 sprowokowanie 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  $\beta$ -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%.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lowastatyna jest laktonem, który *in vivo* łatwo ulega hydrolizie do odpowiedniego  $\beta$ -hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hamowanie reduktazy HMG-CoA stanowi podstawę do przeprowadzania badań farmakokinetycznych metabolitów ( $\beta$ -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  $^{14}\text{C}$ , 10% dawki jest wydalane z moczem i 83% z kałem. Ten drugi wskaźnik odpowiada wchłoniętym metabolitom leku wydalanych 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 -  $\beta$ -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:  $\beta$ -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(-Y) POZWOLENIA(N) 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:

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

**2013 -02- 1 2**