

Skrócona informacja o leku: LIPROX®

LIPROX: 1 tabletkę zawiera 20 mg lowastatyny (*Lovastatinum*).

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 40 mg

Kod i grupa farmakoterapeutyczna według klasyfikacji: Środki modyfikujące stężenie lipidów. Inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Kod ATC: C 10 AA 02.

Wskazania do stosowania: 1) w pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne, 2) w miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne. Terapia lowastatyną nie zwalnia z obowiązku przestrzegania diety ubogiej w cholesterol.

Dawkowanie i sposób podawania: O rozpoczęciu podawania lowastatyny i wielkości dawki decyduje lekarz. Najczęściej zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę (1 tabletkę) przyjmowana podczas wieczornego posiłku. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią mogą rozpocząć leczenie od dawki 10 mg. Jeśli dawka ta nie powoduje co najmniej 20% zmniejszenia stężenia LDL-cholesterolu, można ją zwiększać nie częściej niż co 4 tygodnie. Maksymalna zalecana dawka nie może być większa niż 80 mg/dobę (4 tabletki). Lek w dawkach 40 mg/dobę i większych można przyjmować w dwóch równych dawkach podzielonych w czasie porannego i wieczornego posiłku. U pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i zaburzeniami przepływu żółci, nie należy stosować dawki początkowej większej niż 10 mg/dobę (½ tabletki), a podtrzymującej większej niż 20 mg/dobę (1 tabletkę). Dawkę leku należy zmniejszyć gdy stężenie całkowitego cholesterolu zostanie zredukowane poniżej 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l), a stężenie LDL-cholesterolu poniżej 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l). Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lowastatyny u dzieci. Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę, podczas wieczornego posiłku.

Przeciwwskazania: Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Liprox jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża i okres karmienia piersią, czynna choroba wątroby, utrzymywanie się podwyższonego poziomu aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie przekraczającego normę), ciężka niewydolność nerek, choroby mięśni szkieletowych (miopatie), utrudniony odpływ żółci (cholestaza), jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP 3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu), jednoczesne stosowanie z mibefradilem, blokerem kanału wapniowego z grupy pochodnych tetralolowych. Produktu nie przyjmować równocześnie z alkoholem. Przyjmowanie lowastatyny przez osoby nadużywające alkoholu zwiększa ryzyko alkoholowego uszkodzenia wątroby. Osoby uzależnione od alkoholu nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Decyzję o zastosowaniu leku powinny poprzedzać próby obniżenia poziomu cholesterolu przez zastosowanie odpowiedniej diety i dążenie do obniżenia masy ciała. Podwyższony poziom aminotransferaz, nawet bez widocznych innych oznak choroby, powinien skłaniać do zachowania szczególnej ostrożności w stosowaniu lowastatyny. Jeśli w badaniach powtarzanych w odstępnie 2 tygodni, zarówno przed zastosowaniem leku, jak i podczas jego stosowania, poziom aminotransferaz w surowicy przekracza trzykrotną wartość normy, należy zaniechać podawania lowastatyny. Ostrożność w stosowaniu leku należy zachować u pacjentów zgłaszających przebyte choroby wątroby. Pacjenci z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 mL/min, nie powinni przyjmować leku w dawce wyższej niż 20 mg/dobę. Leczenie lowastatyną powinno być czasowo przerwane podczas ostrych chorób zakaźnych, przy dużych zabiegach chirurgicznych, znacznych urazach, po wystąpieniu poważnych zaburzeń metabolicznych lub elektrolitowych, w chorobach endokrynologicznych, w niedociśnieniu i w stanach drgawkowych.

Miażdżycą jest procesem przewlekłym, w którym przerwanie podawania leków obniżających poziom cholesterolu na pewien czas nie będzie miało wielkiego wpływu na ostateczny wynik leczenia. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

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

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest większe, jeśli lowastatynę stosuje się z następującymi lekami i substancjami: **Silne inhibitory CYP3A4:** cyklosporyna, mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV lub nefazodon zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny. **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. **Inne leki:** Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych leków blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. **Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki:** W badaniach klinicznych (EXCEL), w trakcie których pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje, stwierdzono jeden przypadek miopatii wśród 4933 pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej lowastatynę w dawce 20-40 mg na dobę przez 48 tygodni i 4 przypadki w grupie 1649 pacjentów przyjmujących lowastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Wnioski: 1. *Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, inhibitorami proteazy wirusa HIV i 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 zwiększone ryzyko. 2. *Nie należy stosować dawki lowastatyny większej niż 20 mg na dobę u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę, gemfibrozyl, inne fibraty lub niacynę w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny z*

fibratami lub niacyną, chyba że spodziewane korzyści z uzyskanych zmian w stężeniu lipidów przewyższą ryzyko jednoczesnego podawania tych leków. Stosowanie tych leków jednocześnie z lowastatyną powoduje zwykle tylko niewielkie dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, można natomiast osiągnąć dalsze zmniejszenie stężenia triglicerydów i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL. W krótkich, ściśle monitorowanych badaniach z małą liczbą pacjentów stosowano jednocześnie małe dawki lowastatyny z fibratami lub niacyną. Nie stwierdzono wystąpienia miopatii. 3. *Nie należy stosować dawki lowastatyny większej niż 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil. Należy unikać jednoczesnego stosowania lowastatyny w dawkach większych niż 40 mg na dobę z amiodaronem lub werapamilem, chyba że spodziewane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii.* 4. *Przed rozpoczęciem stosowania lowastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki leku należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia miopatii i polecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia miopatii należy natychmiast przerwać stosowanie lowastatyny.* Stwierdzenie objawów ze strony mięśni i (lub) zwiększenia aktywności CK co najmniej 10 razy większej od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową oznacza wystąpienie miopatii. W większości przypadków po szybkim odstawieniu leku objawy ze strony mięśni ustępowały oraz następowało zmniejszenie aktywności CK. Można rozważyć przeprowadzenie okresowych badań aktywności CK u pacjentów rozpoczynających leczenie lowastatyną, lub u których zwiększana jest dawka leku. Nie gwarantuje to jednak uniknięcia wystąpienia miopatii. 5. *U wielu pacjentów, u których podczas leczenia lowastatyną wystąpiła rhabdomyoliza, występuje obszerny wywiad chorobowy, włączając niewydolność nerek będących zwykle następstwem długotrwałej cukrzycy. U takich pacjentów konieczna jest dokładniejsza kontrola.* Lek należy odstawić na kilka dni przed planowanymi dużymi zabiegami chirurgicznymi lub w razie wystąpienia ciężkiej choroby o ostrym przebiegu, w której konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego. **Wpływ leku na wątrobę:** Wstępne badania kliniczne wykazały znaczne (3-krotnie przekraczające górną granicę normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych chorych. Odchylenia te występowały najczęściej po 3-12 miesiącach stosowania lowastatyny. Nie stwierdzono przy tym żółtaczk, ani innych klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie występowały objawy nadwrażliwości. U jednego z tych chorych wykonano biopsję wątroby, która wykazała łagodne ogniskowe zapalenie wątroby. Niektórzy spośród badanych mieli nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby jeszcze przed zastosowaniem lowastatyny i (lub) spożywali znaczne ilości alkoholu. W przypadku chorych, u których przerwano podawanie leku z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, w tym u chorego, u którego wykonano biopsję wątroby, aktywność aminotransferaz powoli wracała do wartości sprzed leczenia. W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych lowastatyny (EXCEL) trwających 48 tygodni, z udziałem 8245 chorych, znaczne (3-krotnie przekraczające górną granicę normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,1% badanych w grupie otrzymującej placebo, u 0,1% w grupie przyjmującej 20 mg lowastatyny na dobę, u 0,9% w grupie przyjmującej 40 mg lowastatyny na dobę oraz u 1,5% w grupie przyjmującej 80 mg lowastatyny na dobę. Zaleca się oznaczenie aktywności aminotransferaz u chorych przed zastosowaniem produktu Liprox oraz okresową kontrolę tych aktywności w czasie leczenia, zwłaszcza u chorych z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub spożywających znaczne ilości alkoholu oraz u pacjentów, u których dawka zwiększona została do 40 mg lub więcej na dobę. Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy przekracza 3-krotnie górną granicę normy, należy rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka. Należy szybko ponownie oznaczyć aktywność aminotransferaz. Jeśli zwiększona aktywność utrzymuje się lub postępuje, należy lek odstawić. Liprox należy stosować ostrożnie u chorych, którzy przebyli choroby wątroby. Czynna choroba wątroby jest przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Liprox. **Wpływ leku na narząd wzroku:** Nawet u osób nie stosujących żadnych leków z wiekiem postępuje zmętnienie soczewki. Wyniki długotrwałych obserwacji klinicznych nie wskazują na niepożądany wpływ lowastatyny na soczewki u ludzi. **Dzieci i młodzież:** W kontrolowanych badaniach na ograniczonej populacji dziecięcej nie wykryto żadnego wpływu lowastatyny na wzrost lub dojrzałość płciową dorastających chłopców ani na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt. Podczas leczenia lowastatyną należy zalecić dorastającym dziewczętom stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży. Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących stosowania lowastatyny u dzieci przed rozpoczęciem okresu pokwitania i dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki, jak również u pacjentów w wieku poniżej 10 lat. **Osoby w wieku podeszłym:** W badaniu klinicznym poświęconym stosowaniu lowastatyny u osób powyżej 60 lat stwierdzono podobną skuteczność leku jak w populacji osób młodszych oraz nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych ani odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych. **Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:** Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rzadką. Liprox jest w tych przypadkach mniej skuteczny. Prawdopodobną przyczyną jest brak aktywności receptorów LDL. U chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Liprox częściej powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. **Hipertriglicydemia:** Lowastatyna jedynie umiarkowanie zmniejsza stężenie triglicerydów i nie jest zalecana do leczenia zaburzeń, których głównym objawem jest hipertriglicydemia (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. Objawami mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać. **Cukrzyca:** Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. **Zawartość laktozy:** Produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** **Interakcje CYP3A4:** Lowastatyna jest metabolizowana przez CYP3A4, ale nie działa hamująco na CYP3A4. Nie należy więc oczekiwać, że będzie wpływała na stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 w osoczu. Substancje będące silnymi inhibitorami CYP3A4 (podane niżej) zwiększają ryzyko występowania miopatii poprzez zmniejszenie wydalania lowastatyny: mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wirusa hiv, nefazodon, cyklosporyna. **Interakcje z lekami**

zmniejszającymi stężenia lipidów we krwi (które same mogą spowodować wystąpienie miopatii): Ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone podczas stosowania niższych dawek leków zmniejszających stężenie lipidów we krwi. Leki te nie są silnymi inhibitorami CYP3A4, ale stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii: gemfibrozyl, inne fibraty, niacyna (kwas nikotynowy) (≥ 1 g na dobę). Interakcje z innymi lekami: *Amiodaron i werapamil:* Jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych leków blokujących kanał wapniowy) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. *Pochodne kumaryny:* Podczas jednoczesnego stosowania lowastatyny i pochodnych kumaryny może nastąpić u niektórych chorych wydłużenie czasu protrombinowego. Jeśli wskazane jest u tych pacjentów stosowanie leków przeciwzakrzepowych, czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem podawania lowastatyny, a potem okresowo w czasie leczenia, w celu upewnienia się, że nie nastąpiła istotna zmiana czasu protrombinowego. Kiedy okaże się, że czas protrombinowy jest stabilny, można go kontrolować w takich odstępach, jakie są zwykle zalecane u chorych leczonych przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny. Taką samą procedurę należy powtórzyć, jeśli zmienia się dawkę lowastatyny. Leczenie lowastatyną nie jest związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych. W licznych badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania interakcji z antypiryną, digoksyną, doustnymi środkami hipoglikemizującymi, beta- adrenolitykami, inhibitorami kanału wapniowego, diuretykami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Lowastatyna wykazuje korzystną klinicznie interakcję farmakodynamiczną ze środkami wiążącymi kwasy żółciowe w jelicie. Zmniejszenie resorpcji zwrotnej kwasów żółciowych z jelita powoduje niedobór tzw. ugrupowań sterydowych i cholesterolu w komórkach wątrobowych. Wątroba reaguje na to zwiększeniem ilości receptorów LDL, co przyspiesza wychwyt tej frakcji cholesterolu z krwiobiegu. Inne rodzaje interakcji: Sok grejpfrutowy zawiera jeden lub więcej związków, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać osoczowe stężenie leków metabolizowanych przez CYP3A4. Spożywanie niewielkich ilości soku grejpfrutowego (250 ml dziennie-1 szklanka) w minimalnym stopniu wpływa na czynną aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA w osoczu (zwiększenie o 34% mierzone jako pole pod krzywą [AUC] zależności stężenia od czasu) i nie ma znaczenia klinicznego. Jednakże, bardzo duże ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1,1 l dziennie) spożywane podczas terapii lowastatyną znacząco zwiększają aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA i z tego powodu należy unikać picia dużych ilości soku grejpfrutowego w czasie leczenia lowastatyną. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Ciąża: Kategoria stosowania leku w ciąży: X. Liprox jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo stosowania preparatu Liprox u kobiet w ciąży nie zostało określone. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania lowastatyny u kobiet w ciąży. Stwierdzono rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u noworodków matek, które w czasie ciąży przyjmowały inhibitory reduktazy HMG-CoA. Analiza około 200 prospektywnie obserwowanych przypadków ciąży wśród kobiet przyjmujących przez pierwszy trymestr ciąży lowastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej budowie wykazała, że częstość występowania wad rozwojowych u noworodków jest porównywalna z obserwowaną w populacji ogólnej. Liczba odnotowanych przypadków ciąży jest wystarczająca do wykluczenia $\geq 2,5$ krotkogo zwiększenia liczby wad rozwojowych u płodów w porównaniu z populacją ogólną. Nie ma dowodów świadczących o tym, że częstość występowania wad wrodzonych u potomstwa matek stosujących lowastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej budowie różni się w porównaniu z populacją ogólną. Jednak stosowanie lowastatyny przez kobiety w ciąży może spowodować zmniejszenie stężenia mewalonianu (prekursora biosyntezy cholesterolu) we krwi płodu. Miałżycza jest chorobą przewlekłą i odstawienie leków obniżających stężenie lipidów w okresie ciąży ma mały wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego powodu produktu Liprox nie należy stosować u kobiet w ciąży, kobiet podejrzewających, że mogą być w ciąży i kobiet próbujących zajść w ciążę. Stosowanie produktu Liprox należy przerwać na czas ciąży, a w przypadku podejrzenia ciąży, do momentu jej wykluczenia. Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy lowastatyna przenika do mleka matki powodując ryzyko występowania działań niepożądanych u dziecka i dlatego kobiety zażywające produkt Liprox nie powinny karmić piersią. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Lowastatyna jest na ogół dobrze tolerowana, objawy niepożądane są w większości łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych wystąpiły u ponad 1% chorych następujące objawy niepożądane (związane przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno z przyjmowaniem leku): wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności, niestrawność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból głowy, mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, wysypka i ból brzucha. Inne objawy niepożądane występujące u 0,5% do 1% chorych, to: uczucie zmęczenia, świąd, suchość w ustach, bezsenność, zaburzenia snu i zaburzenia smaku. Miopatia i rabdomioliza występowały rzadko. W badaniach klinicznych (EXCEL), trwających 48 tygodni, w których porównywano lowastatynę z placebo, zaobserwowano podobne objawy niepożądane jak w badaniach wcześniejszych. Różnica w ich częstości występowania wśród chorych otrzymujących lek i wśród chorych otrzymujących placebo nie była statystycznie znamienne. Inne objawy niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie przyjmowania preparatu to: zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna, wymioty, anoreksja, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia psychiczne (w tym lęki), łysienie, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz rumień wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa-Johnsona). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: Częstość nieznaną: immunozależna miopatia martwicza. W rzadkich przypadkach stwierdzono zespół nadwrażliwości, w którym występował jeden lub więcej spośród następujących objawów: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, wielomięśniowe zapalenie reumatyczne, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie okołonaczyniowe, trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, dodatni wynik na przeciwciała przeciwjądrowe, wzrost OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, osłabienie, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia krwi do głowy, dreszcze, duszność i złe samopoczucie. Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych: W rzadkich przypadkach stwierdzono znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz: pkt 4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania). Występowały także niekiedy nieprawidłowe parametry czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Ponadto zanotowano przypadki zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (dotyczyły one frakcji pozasercowej CK). Było ono zwykle nieznaczne i przemijające, większa aktywność tego enzymu występowała rzadko (patrz: pkt 4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania). W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane: utrata pamięci, zaburzenia seksualne, cukrzyca (częstość występowania zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie). Dzieci i młodzież: Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lowastatyny (w dawkach

10 mg, 20 mg i 40 mg na dobę) oceniono w kontrolowanych badaniach z udziałem 100 dzieci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie z udziałem dorastających chłopców trwało 48 tygodni, a badanie z udziałem dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej, trwało 24 tygodnie. Dawek większych niż 40 mg nie badano w tej grupie pacjentów. Profil bezpieczeństwa stosowania lowastatyny u dzieci (uzyskany z ograniczonych badań klinicznych) był zasadniczo podobny do profilu u osób dorosłych, z wyjątkiem statystycznie istotnego obniżenia stężenia hormonu luteinizującego (LH) u dorastających dziewcząt leczonych lowastatyną. Nie wykryto żadnego wpływu lowastatyny na wzrost lub dojrzałość płciową dorastających chłopców ani na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt. **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; e-mail: adr@urpl.gov.pl

Przedawkowanie: Dotychczas nie ma szczególnych sposobów leczenia 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. Pięciu zdrowych ochotników przyjęło lowastatynę w dawce do 200 mg jednorazowo bez klinicznie istotnych objawów niepożądanych. Zanotowano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania lowastatyny. U żadnej z tych osób nie wystąpiły specyficzne objawy i wszyscy powrócili do zdrowia bez powikłań. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła 5-6 g. **Podmiot odpowiedzialny:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, Tel. +48 61 66 51 500. Pozwolenie nr 8423 (wydane przez URPL, WM i PB). **Dostępne opakowania:** 28 tabletek.