

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lovastatin AL 20 mg Tabletten
 Lovastatin AL 40 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lovastatin AL 20 mg Tabletten
 1 Tablette enthält 20 mg Lovastatin.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Tablette enthält 138,96 mg Lactose-Monohydrat.

Lovastatin AL 40 mg Tabletten
 1 Tablette enthält 40 mg Lovastatin.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Tablette enthält 277,92 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Lovastatin AL 20 mg Tabletten
 Runde, blassblaue Tablette mit abgeschrägter Kante und Bruchkerbe auf einer Seite.

Lovastatin AL 40 mg Tabletten
 Runde, blassgrüne Tablette mit abgeschrägter Kante und Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere Hypercholesterinämie, wenn diätetische Maßnahmen alleine keine ausreichende Wirkung zeigten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor einer Therapie mit Lovastatin sollte der Patient auf eine konventionelle cholesterinsenkende Diät gesetzt werden, die auch während der Therapie mit Lovastatin fortgesetzt werden sollte.

Vor Behandlungsbeginn müssen alle möglichen Ursachen für eine sekundäre Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden.

Dosierung

Empfohlenes Dosierschema

Hypercholesterinämie

Die übliche Anfangsdosis beträgt 20 mg/Tag als Einzeldosis am Abend zusammen mit einer Mahlzeit.

Es wurde gezeigt, dass eine zum Abendessen eingenommene Tagesdosis wirksamer als eine morgendliche Gabe ist; die erhöhte Wirkung der abendlichen Dosis wird darauf zurückgeführt, dass die Cholesterin-Biosynthese vorwiegend in der Nacht stattfindet.

Die Behandlung kann auch mit einer Anfangsdosierung von 10 mg Lovastatin begonnen werden.

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen erfolgen.

Die Höchstdosis von 80 mg Lovastatin kann als Einzeldosis gegeben werden oder aufgeteilt in 2 halbe Dosen, die zusammen mit dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Die Einnahme in 2 halben Dosierungen scheint wirksamer zu sein als die Einnahme in einer Dosis.

Die Dosierung sollte bei Absinken des LDL-Cholesterinspiegels unter 1,94 mmol/l oder des Gesamt-Serumcholesterinspiegels unter 3,6 mmol/l reduziert werden.

Begleitmedikation

Lovastatin ist allein und in Kombination mit Gallensäuren-Ionenaustauschern wirksam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Fibraten oder Niacin (Nikotinsäure) sollte eine maximale Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da Lovastatin nur in einem geringen Ausmaß über die Nieren ausgeschieden wird, ist eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit einer mäßigen Niereninsuffizienz nicht notwendig.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sollte die Entscheidung zur Therapie mit höheren Dosierungen als 20 mg/Tag sorgfältig abgewogen werden; sofern sie als notwendig erachtet wird, ist sie mit Vorsicht durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre)

Die Anwendung von Lovastatin bei Kindern wird nicht empfohlen, da keine Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Patienten über 60 Jahren, die in einer kontrollierten klinischen Studie Lovastatin erhielten, schien die Wirksamkeit ähnlich der in der übrigen Patientenpopulation zu sein; es zeigte sich kein offensichtlicher Anstieg in der Häufigkeit der klinisch oder labormäßig erfassten Nebenwirkungen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lovastatin AL soll unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit mit dem Abendessen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive Lebererkrankungen oder ungeklärte andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen,
- Cholestase,
- Myopathie,
- gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Hemmstoffen (z.B. Antimykotika vom Azoltyp [wie Ketoconazol, Itraconazol], HIV-Protease-Hemmstoffe, Delavirdin, Makrolid-Antibiotika [Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin], Nefazodon und Amiodaron) (siehe Abschnitt 4.5),
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Alkoholabhängigkeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Leberfunktion

Ein Anstieg der Serumtransaminasen über das 3-Fache des oberen Normwertes hinaus wurde zu Beginn einer Behandlung mit Lovastatin beobachtet. Dieser Anstieg der Transaminasen tritt gewöhnlich 3–12 Monate nach Therapiebeginn auf. In einer großen klinischen Studie wurde gezeigt, dass der Anstieg der Serumtransaminasen bei Patienten der Placebogruppe in der gleichen Größenordnung lag wie bei Patienten, die 20 mg Lovastatin erhielten. Bei Patienten, die höhere Dosen an Lovastatin erhielten, war der Anstieg der Transaminasen etwas häufiger.

Es wird empfohlen, die Transaminasen vor und regelmäßig während der Therapie (z.B. halbjährlich) zu kontrollieren, insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsabweichungen und/oder hohem Alkoholkonsum sowie bei Patienten, die mehr als 40 mg Lovastatin pro Tag erhalten.

Bei Anstieg der Serumtransaminasen über den 3-fachen oberen Normwert sollte das potenzielle Risiko einer Fortsetzung der Therapie mit Lovastatin gegen die zu erwartenden Vorteile abgewogen werden. Die Transaminasenbestimmungen müssen umgehend wiederholt werden; bei Fortdauer oder weiterem Anstieg der Abweichung muss das Medikament abgesetzt werden.

Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese darf Lovastatin nur unter Vorsicht eingesetzt werden. Lovastatin darf bei Patienten mit einer aktiven Lebererkrankung nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Ein vorübergehender, leichter Anstieg der Kreatinkinase-Spiegel (CK-Werte) wurde häufig bei Patienten, die Lovastatin erhalten, beobachtet. Dies hat jedoch im Allgemeinen keine klinische Bedeutung.

Lovastatin kann in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur schädigen und eine Myalgie, Myositis oder eine Rhabdomyolyse verursachen. Eine Rhabdomyolyse ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der durch stark erhöhte Kreatinkinase (CK)-Konzentrationen (mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes) Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

Die meisten Patienten, die eine Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse zeigten, erhielten zusammen mit Lovastatin eine immunsuppressive Therapie, Gemfibrozil oder Nikotinsäure in lipidsenkenden Dosierungen. Manche dieser Patienten zeigten zuvor eine Niereninsuffizienz, die im Allgemeinen aufgrund einer Langzeitbehandlung auftreten kann.

Die Häufigkeit und der Schweregrad einer Myopathie sind erhöht, falls HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe in Kombination mit Wirkstoffen, wie Fibraten oder Niacin (Nikotinsäure), die Myopathien verursachen können, gegeben werden.

Die gemeinsame Gabe von Lovastatin und Gemfibrozil sollte aufgrund der pharmakoki-

netischen Interaktion vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Der kombinierte Einsatz von Lovastatin mit anderen Fibraten oder Niacin (Nikotinsäure) sollte auf Patienten mit schwerer kombinierter Hyperlipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko beschränkt werden.

Zusätzlich kann das Risiko einer Myopathie bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht sein.

Da es einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasmaspiegeln der wirksamen Metaboliten von Lovastatin und dem Auftreten von Myopathien gibt, sollten Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, nicht mehr als 20 mg Lovastatin pro Tag erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Falls der CK-Wert merklich ansteigt oder eine Myopathie diagnostiziert oder vermutet wird, muss die Behandlung mit Lovastatin abgebrochen werden.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe und Antimykotika des Azol-Typs hemmen unterschiedliche Stufen der Cholesterinsynthese. Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin und Lovastatin erhalten, sollte die Behandlung mit Lovastatin unterbrochen werden, falls eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika erforderlich ist.

Patienten unter Lovastatintherapie, die nicht gleichzeitig Ciclosporin erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden, falls eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika erforderlich ist.

Die Behandlung mit Lovastatin muss vorübergehend unterbrochen oder Lovastatin vollständig abgesetzt werden, falls der Patient eine Prädisposition zu einer Nierensuffizienz entwickelt, z.B. durch eine akute, schwere Infektion, Hypotonie, größere Operationen, Trauma, schwere metabolische oder endokrine Störungen, Störungen des Elektrolythaushalts oder eine unkontrollierte Epilepsie.

Untersuchung vor Behandlungsbeginn

Lovastatin sollte mit Vorsicht Patienten verschrieben werden, bei denen prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhabdomyolysen vorliegen. Messungen der Kreatinkinase-Aktivität sollten bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren bzw. Erkrankungen vorgenommen werden:

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- Hypothyreose,
- erbliche Myopathien in der Eigen- oder Familienanamnese,
- muskular-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe eines Statins oder Fibrates in der Anamnese,
- Alkoholmissbrauch,
- ältere Patienten (> 70 Jahre). Bei diesen sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung erwogen werden, wenn weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.

In diesen Fällen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich und es sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Wenn die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht

sind, sollte eine Therapie nicht begonnen werden.

Kreatinkinase-Bestimmungen

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstiegs gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Beginn der Behandlung wesentlich erhöht sind (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), sollten zur Überprüfung innerhalb von 5–7 Tagen erneute Bestimmungen durchgeführt werden.

Überwachung während der Therapie

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Schmerzen, Schwäche oder Krämpfe der Skelettmuskeln umgehend zu berichten; speziell, wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome auftreten, sollte die CK-Aktivität gemessen werden. Wenn diese wesentlich (um mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes) erhöht ist, sollte die Therapie abgebrochen werden.
- Bei anhaltenden und starken Muskelbeschwerden sollte auch dann ein Abbruch der Therapie erwogen werden, wenn die CK-Werte nicht wesentlich erhöht sind (um weniger als das 5-Fache des oberen Normwertes).
- Wenn die Symptome abgeklungen sind und die CK-Werte auf ein normales Niveau gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Lovastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten wirksamen Dosierung und mit engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Die Therapie mit Lovastatin muss abgebrochen werden, falls klinisch signifikante CK-Konzentrationen im Serum auftreten (mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes) oder falls eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Eine gleichzeitige Anwendung von Lovastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen, sodass bei einer Therapie mit Fusidinsäure ein vorübergehendes Absetzen von Lovastatin erwogen werden sollte (siehe Abschnitt 4.5).

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Ophthalmologische Untersuchungen

Linsentrübungen können altersabhängig ohne Einnahme von Arzneimitteln auftreten. Die Ergebnisse von Langzeituntersuchungen geben keinen Hinweis darauf, dass Lovastatin eine nachhaltige Wirkung auf die menschliche Linse hat.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, insbesondere bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine

interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie war die Wirksamkeit von Lovastatin herabgesetzt, möglicherweise weil bei diesen Patienten funktionsfähige LDL-Rezeptoren fehlen. Bei diesen Patienten scheint Lovastatin außerdem häufiger zu einem Anstieg der Serumtransaminasen zu führen.

Hypertriglyceridämie

Lovastatin besitzt einen nur mäßigen Effekt auf die Triglyceride und ist daher nicht indiziert, wenn bei der Fettstoffwechselstörung die Hypertriglyceridämie im Vordergrund steht (z.B. Hyperlipidämie der Typen I, IV und V nach Fredrickson).

Vitamin K-Antagonisten

Es besteht das Risiko, dass die Wirkung von Vitamin K-Antagonisten verstärkt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Lovastatin sollte bei einer schweren Nierenfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Hypercholesterinämie

Im Fall einer sekundären Hypercholesterinämie, die durch eine Hypothyreose oder ein nephrotisches Syndrom ausgelöst wurde, ist zuerst die Grunderkrankung zu behandeln.

Sonstiges

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lovastatin AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zur Senkung erhöhter Blutfettwerte: Fibrate, Nicotinsäurederivate

Bei gleichzeitiger Gabe von Lovastatin mit Gemfibrozil, mit anderen Fibraten oder Ni-

cotinsäurederivaten (Niacin) kann das Risiko für das Auftreten einer Myopathie erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe von 40 mg Lovastatin und 1200 mg Gemfibrozil erhöhte sich die AUC von Lovastatin um durchschnittlich das 3-Fache.

Hemmstoffe des CYP3A4

Lovastatin wird durch das Cytochrom P450 3A4 Isoenzym metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Lovastatin mit Hemmstoffen von CYP3A4 (z.B. Ciclosporin, Makrolid-Antibiotika einschließlich Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin, Antimykotika vom Azoltyp einschließlich Itraconazol und Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren und Delavirdin, sowie Verapamil und Nefazodon) können Wechselwirkungen auftreten. Die gleichzeitige Gabe kann zu erhöhten Plasmapkonzentrationen von Lovastatin führen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Amiodaron

Das Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Lovastatin erhöht.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen und die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen können. Durch Aufnahme von 250 ml pro Tag (1 Glas) erhöhte sich die AUC von Lovastatin um 34%. Große Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) erhöhen die Plasmaspiegel von Lovastatin deutlich und sollten daher vermieden werden.

Cumarinderivate

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Lovastatin und Cumarinderivaten kann es bei manchen Patienten zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit kommen.

Daher muss bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, die Prothrombinzeit vor Beginn einer Therapie mit Lovastatin und in regelmäßigen Abständen nach Beginn der Therapie bestimmt werden, um sicherzustellen, dass es nicht zu einer signifikanten Veränderung der Prothrombinzeit kommt. Bleibt die Prothrombinzeit unverändert, kann die Bestimmung in den Intervallen vorgenommen werden, die normalerweise für Patienten während einer Therapie mit Cumarinderivaten empfohlen wird. Wird die Dosis von Lovastatin geändert, muss dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden.

Es wurden keine Blutungen oder Änderungen der Prothrombinzeit während einer Therapie mit Lovastatin bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, beobachtet.

Fusidinsäure

Lovastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure angewendet werden. Bei Patienten, die diese Kombination bekommen haben, sind Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) berichtet worden. Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit systemisch angewendeter Fusidinsäure als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte die Statin-Behandlung während der Behandlung mit Fusidinsäure ausgesetzt werden. Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, wenn sie irgendwelche Anzeichen von Muskelschwä-

che, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statin-Behandlung kann sieben Tage nach der letzten Fusidinsäure-Dosis fortgesetzt werden. In Ausnahmefällen, wenn eine länger andauernde Behandlung mit systemisch angewendeter Fusidinsäure notwendig ist, z.B. bei der Behandlung schwerer Infektionen, muss über eine gleichzeitige Anwendung von Lovastatin AL und Fusidinsäure von Fall zu Fall neu entschieden werden, und die Behandlung darf nur unter enger medizinischer Kontrolle stattfinden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist die Einnahme von Lovastatin AL kontraindiziert, da Cholesterin und andere Zwischenprodukte der Cholesterinbiosynthese essenzielle Bestandteile der embryonalen und fetalen Entwicklung, einschließlich der Synthese von Steroiden und Zellmembranen, sind.

Bisher liegen Erfahrungen mit ca. 100 Frauen vor, die versehentlich Lovastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor in der Schwangerschaft eingenommen hatten. Diese Fallzahl ist zu gering, um eine Einschätzung des Risikos vornehmen zu können. Bei Ratten und Mäusen induzierte Lovastatin in hohen Dosen Skelettmissbildungen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Lovastatin AL sollte gebärfähigen Frauen nur dann verabreicht werden, wenn bei diesen Patientinnen wirksame Maßnahmen zur Kontrazeption sichergestellt sind. Tritt während der Einnahme dieses Medikaments trotzdem eine Schwangerschaft ein, so muss Lovastatin AL abgesetzt werden. Die Patientin ist über die möglichen Schädigungen des Embryos aufzuklären.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lovastatin oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen des möglichen Risikos schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei Säuglingen, darf Lovastatin AL während der Stillzeit nicht angewendet werden. Sollte eine Therapie unverzichtbar sein, ist abzustellen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lovastatin hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen von Lovastatin waren überwiegend leicht und vorübergehend. In kontrollierten **klinischen Studien** traten folgende Nebenwirkungen auf, die möglicher-

weise, wahrscheinlich oder sicher dem Wirkstoff zuzuordnen sind:

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen (Veränderung der Geschmacksempfindung).

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Blähungen, Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen.
Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag.
Gelegentlich: Juckreiz.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Myalgien.
Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse.
Nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, positive antinukleäre Antikörper und Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis, Arthralgie, Urtikaria, Asthenie, Photosensibilisierung, Fieber, Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Dyspnoe sowie allgemeines Krankheitsgefühl.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Unter der Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern kann es zum Auftreten von erektiler Dysfunktion kommen.

Zusätzlich wurde über folgende Nebenwirkungen **nach Markteinführung** von Lovastatin berichtet:

- Hepatitis,
- cholestatischer Ikterus,
- Erbrechen,
- Appetitlosigkeit,
- Parästhesien,
- periphere Neuropathie,
- psychische Störungen, wie z.B. Angstzustände,
- Alopezie,
- toxisch epidermale Nekrolyse,
- Erythema multiforme,
- Stevens-Johnson-Syndrom.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume,
- Gedächtnisverlust,
- Störung der Sexualfunktion,
- Depressionen,
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren

(Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Untersuchungen

In seltenen Fällen kam es zu einem deutlichen und länger anhaltenden Anstieg der Serumtransaminasen-Werte (siehe Abschnitt 4.4). Über Abweichungen anderer Leberfunktionsparameter einschließlich Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins wurde berichtet. Über einen Anstieg der Serum-Kreatinkinase (nicht-kardiale Fraktion der CK) wurde ebenfalls berichtet; dieser ist gewöhnlich leicht und vorübergehend, nur in seltenen Fällen kam es zu einer deutlichen CK-Erhöhung (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Lovastatin sind allgemeine Kontrollen und die Überwachung der Leberfunktion angezeigt. Bis weitere Erfahrungen vorliegen, kann eine spezifische Behandlung nicht empfohlen werden.

Zur Zeit ist nicht bekannt, ob Lovastatin und seine Metaboliten dialysierbar sind.

5 gesunde Probanden erhielten bis zu 200 mg Lovastatin als Einzeldosis, ohne dass klinisch bedeutsame Nebenwirkungen auftraten.

Über einige Fälle von versehentlicher Überdosierung wurde berichtet; bei keinem der Patienten kam es zu spezifischen Symptomen, alle Patienten erholten sich ohne Folgeerscheinungen. Die maximale Dosis betrug 5–6 g.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidsenker, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer.
ATC-Code: C10AA02

Nach oraler Aufnahme wird Lovastatin aus seiner inaktiven Lactonform zur entsprechenden Hydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein Hemmstoff der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, die einen frühen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins katalysiert. In klinischen Studien senkte Lovastatin das Gesamtcholesterin im Plasma, LDL- und VLDL-Cholesterin (*Low density* und *very low density* Lipoprotein). Weiterhin kam

Spezies	Relative Exposition (im Vergleich zur humantherapeutischen Dosis) auf AUC-Basis	Aufgetretene Tumore
Ratte	2–7	Hepatozelluläre Karzinome
Maus	1–2	Papillome im squamösen (nicht-glandulären) Epithel der Magenschleimhaut*
Maus	3–4	Hepatozelluläre Karzinome und Adenome
Maus	4	Pulmonale Adenome

* beim Menschen besteht die Magenschleimhaut ausschließlich aus glandulärem Epithel.

es durch Lovastatin zu einer leichten Erhöhung des HDL-Cholesterins und zu einer Verminderung der Triglyceride im Plasma.

Die aktive Form von Lovastatin ist ein spezifischer Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase, die die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat katalysiert. Da es sich bei der Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat um einen frühen Schritt in der Biosynthese des Cholesterins handelt, ist eine Akkumulation von potenziell toxischen Steroiden unter der Therapie mit Lovastatin nicht zu erwarten. Zusätzlich wird HMG-CoA umgehend in Acetyl-CoA zurückverwandelt, welches an vielen Biosynthese-Prozessen im Körper beteiligt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Tierstudien (orale Gabe) zeigte Lovastatin eine hohe Selektivität zur Bindung an Leberzellen und es wurden dort weit höhere Konzentrationen als in allen anderen Zellen gefunden. Lovastatin unterliegt einem ausgeprägten *First-pass*-Metabolismus in der Leber, dem primären Wirkort der Substanz, und wird dann biliär ausgeschieden. Die aktiven Hauptmetaboliten werden zum Teil durch Glucuronidierung weiter metabolisiert.

Nach oraler Gabe an Versuchspersonen wurden 10% der Dosis mit dem Harn und 83% über die Faeces ausgeschieden.

Sowohl Lovastatin als auch sein Beta-Hydroxysäuremetabolit werden an menschliche Plasmaproteine gebunden ($> 95\%$). In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Lovastatin die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke passiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Lovastatin und dem aktiven Metaboliten wird innerhalb von 2–4 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht. Die Konzentrationen im Plasma zeigten eine lineare Dosisabhängigkeit bis zu einer Dosis von 120 mg Lovastatin. Bei einem einmal täglichen Verabreichungsmodus wurden *Steady-State*-Plasmakonzentrationen zwischen dem 2. und 3. Tag nach Therapiebeginn erreicht. Wurde Lovastatin auf nüchternen Magen eingenommen, betragen die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und dem aktiven Metaboliten $\frac{2}{3}$ derjenigen, die gemessen wurden, wenn Lovastatin unmittelbar im Anschluss an eine übliche Mahlzeit verabreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte Verabreichung hoher Dosen von Lovastatin führte bei verschiedenen Tier-

spezies zu toxischen Effekten, die auf eine übersteigerte pharmakologische Wirkung zurückzuführen sind. Zielorgane waren vor allem die Leber und das ZNS. In Studien am Hund traten im hohen Dosisbereich nach Gabe von Lovastatin vereinzelt Katarakte auf; auf Basis der Serumspiegel scheint jedoch ein ausreichend hoher Sicherheitsabstand zur humantherapeutischen Dosis zu bestehen.

In einer Batterie von Studien zur genetischen Toxikologie (*in vitro* und *in vivo*) ergab sich kein Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial.

In Langzeitstudien an Maus und Ratte zur Erfassung eines tumorigenen Potentials wurden nach Gabe von Lovastatin erhöhte Tumorinzidenzen beobachtet:

Siehe Tabelle

Die Bedeutung dieser Befunde für die Langzeittherapie beim Menschen ist ungeklärt.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten nach Verabreichung hoher Dosierungen (800 mg/kg/Tag) an Ratten und Mäusen Skelettmissbildungen bei den Feten auf. Beim Kaninchen wurden bei Dosierungen von bis zu 15 mg/kg/Tag (MTD) keine Missbildungen bei den Nachkommen beobachtet. Die Fertilität wurde beim Hund in Dosierungen ab 20 mg/kg/Tag beeinträchtigt, eine Fertilitätsstudie an der Ratte verlief hingegen negativ.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Patentblau V (E 131).

Zusätzlich für
Lovastatin AL 40 mg Tabletten
Chinolingelb (E 104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Lovastatin AL 20 mg Tabletten

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten

Lovastatin AL 40 mg Tabletten

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

51042.01.00
51042.02.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

22. Mai 2003/09. Januar 2013

10. Stand der Information

Juni 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig