

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lovastatin STADA® 10 mg Tabletten
 Lovastatin STADA® 20 mg Tabletten
 Lovastatin STADA® 40 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lovastatin STADA® 10 mg

1 Tablette enthält 10 mg Lovastatin.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Tablette enthält 0,004 mg Allurarot und 69,48 mg Lactose-Monohydrat.

Lovastatin STADA® 20 mg

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

Lovastatin STADA® 40 mg

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 STADA® 10 mg

Runde, leicht bikonvexe, blassrosa Tablette mit abgeschrägter Kante.

Lovastatin STADA® 20 mg

Runde, leicht bikonvexe, blassblaue Tablette mit abgeschrägter Kante und Bruchkerbe auf einer Seite.
 Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lovastatin STADA® 40 mg

Runde, leicht bikonvexe, blassgrüne Tablette mit abgeschrägter Kante und Bruchkerbe auf einer Seite.
 Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Fälle von Hypercholesterinämie, bei denen sich diätetische Maßnahmen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bereits vor Behandlungsbeginn mit Lovastatin sollte der Patient eine übliche cholesterinsenkende Diät beginnen, die unter der Lovastatintherapie fortzuführen ist. Jede Ursache für eine sekundäre Hypercholesterinämie ist vor Behandlungsbeginn auszuschließen.

Hypercholesterinämie

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 20 mg pro Tag als Einmaldosis zum Abendessen.

Bei täglicher Einmalgabe hat sich die Einnahme zum Abendessen als wirksamer erwiesen als die Einnahme derselben Dosis mit dem Frühstück. Zurückzuführen ist dies möglicherweise darauf, dass die Choleste-

rynsynthese vorwiegend nachts erfolgt. Die Behandlung der Patienten kann auch mit einer Initialdosis von 10 mg Lovastatin begonnen werden. Die Dosisanpassungen sind stets in Abständen von mindestens 4 Wochen vorzunehmen. Eine Tageshöchstdosis von 80 mg ist entweder als tägliche Einmalgabe oder aufgeteilt in 2 Dosen mit dem Frühstück und dem Abendessen einzunehmen. Die 2-mal tägliche Einnahme ist anscheinend wirksamer als die 1-mal tägliche Gabe.

Die Dosierung von Lovastatin ist bei einer Senkung des LDL-Cholesterins unter 1,94 mmol/l bzw. des Gesamt-Cholesterins im Serum unter 3,6 mmol/l zu reduzieren.

Begleitmedikation bzw. Kombinationstherapie:

Lovastatin ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Gallensäurebindenden Mitteln wirksam.

Bei Patienten, die gleichzeitig Lovastatin mit Ciclosporin, Fibraten oder Nikotinsäure einnehmen, wird eine Höchstdosis von 20 mg täglich empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.4 Myopathie/Rhabdomyolyse und Abschnitt 4.5).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da Lovastatin nicht in nennenswertem Umfang durch die Niere ausgeschieden wird, ist bei mäßiger bzw. mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) müssen Dosierungen über 20 mg täglich sorgfältig erwogen werden; falls eine solche Dosierung notwendig sein sollte, muss die Therapie vorsichtig begonnen werden (siehe unter Abschnitt 4.4 Myopathie/Rhabdomyolyse).

Kinder und Jugendliche (unter 10 Jahren)

Die Anwendung von Lovastatin bei präpubertären Kindern oder Kindern unter 10 Jahren wurde bisher nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Lovastatin bei Kindern unter 10 Jahren derzeit nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche (10–17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Der empfohlene Dosierungsbereich beträgt 10–40 mg/Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg/Tag. Die Dosen sollten entsprechend dem empfohlenen Therapieziel individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen zum Erreichen des Behandlungsziels eine Reduzierung von LDL-Cholesterin um mindestens 20% erforderlich ist, sollten mit einer Anfangsdosis von 20 mg Lovastatin pro Tag beginnen. Bei Patienten, die eine geringere Reduzierung benötigen, kann eine Anfangsdosis von 10 mg in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

Im Rahmen einer kontrollierten klinischen Prüfung zur Behandlung von Patienten in der Altersgruppe über 60 Jahre schienen sich die Wirkungen mit denjenigen bei der übrigen Bevölkerung zu decken; insbesondere kam es nicht vermehrt zu klinischen

Nebenwirkungen oder pathologischen Laborwerten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Allurarot oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Serumtransaminasenerhöhung,
- Cholestase,
- Myopathie,
- gleichzeitige Anwendung potenter CYP-3A4-Hemmstoffe (z.B. Mibefradil, Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmer, Delavirdin, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) und Amiodaron (siehe Abschnitt 4.5),
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Alkoholismus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer verursacht auch Lovastatin gelegentlich eine Myopathie, erkennbar am Auftreten von Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche mit Kreatininkinase (CK)-Werten über dem 10-Fachen des oberen Normalwertes (ULN). Manchmal tritt die Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes, durch eine Myoglobulinurie bedingtes Nierenversagen auf, und selten kam es zu Todesfällen. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Lovastatin mit

- potenten CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Mibefradil, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer oder Nefazodon, besonders bei höheren Dosen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5),
- lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen können: Gemfibrozil, andere Fibrate oder lipidsenkende Dosen (≥1 g/Tag) von Niacin, besonders bei höheren Dosen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5),
- anderen Arzneimitteln:
 - Ciclosporin oder Danazol, besonders bei höheren Dosen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5),
 - Amiodaron oder Verapamil: das Risiko für das Auftreten einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn entweder Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit höheren Dosen eines eng verwandten Vertreters der Klasse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5),
 - Fusidinsäure: das Risiko einer Myopathie kann erhöht sein, wenn Fusidinsäure gleichzeitig mit einem eng verwandten Vertreter der Klasse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer klinischen Studie (EXCEL) mit sorgfältiger Überwachung der Patienten und Ausschluss einiger interagierender Arzneimittel kam es bei 4.933 Patienten, die randomisiert 20–40 mg Lovastatin täglich über 48 Wochen erhielten, zu einem Fall einer Myopathie, und bei 1.649 Patienten, die 80 mg täglich erhielten, traten 4 Fälle auf.

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 Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Kreatinkinase-Messung

Die Messung der Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach starker körperlicher Belastung oder beim Vorliegen einer anderen plausiblen Ursache eines CK-Anstiegs erfolgen, da dadurch die Interpretation der CK-Messwerte erschwert wird. Werden signifikant erhöhte CK-Ausgangswerte gemessen (mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts), dann sollte zur Bestätigung der Ergebnisse innerhalb von 5–7 Tagen eine erneute Bestimmung vorgenommen werden.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, die auf Lovastatin eingestellt werden oder deren Lovastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Referenz-Ausgangswert festzulegen, sollte in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn eine Bestimmung des CK-Spiegels durchgeführt werden:

- ältere Patienten (Alter > 70 Jahre),
- Nierenfunktionsstörungen,
- unbehandelte Hypothyreose,
- Eigen- oder familienanamnestisch bekannte erbliche Muskelerkrankungen,
- Muskeltoxizität unter Behandlung mit einem Statin oder Fibrat in der Vorgeschichte,
- Alkoholabusus.

In solchen Situationen ist das Risiko einer Behandlung gegen den möglichen Nutzen abzuwägen, und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist bei einem Patienten in der Vergangenheit eine Muskelerkrankung aufgrund einer Behandlung mit einem Fibrat oder Statin aufgetreten, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Ist bereits der CK-Ausgangswert signifikant erhöht (mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts), ist von einer Behandlung abzusehen.

Während der Behandlung

Kommt es unter Behandlung mit einem Statin zu Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfen, dann ist die CK-Konzentra-

tion zu bestimmen. Ist der CK-Wert ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht (mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts), ist die Behandlung abzubrechen. Bei starken, täglich auftretenden Muskelbeschwerden ist der Abbruch der Behandlung auch bei einem CK-Anstieg auf weniger als das 5-Fache des oberen Normalwerts in Erwägung zu ziehen. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

Nach Abklingen der Symptome und Normalisierung des CK-Werts kann eine erneute Anwendung des Statins bzw. die Einstellung auf ein anderes Statin erwogen werden, wobei jeweils die niedrigste Dosis zur Anwendung kommen sollte und eine engmaschige Kontrolle angezeigt ist.

Die Therapie mit Lovastatin sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines ersten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

Daraus ergibt sich Folgendes:

1. Die gleichzeitige Anwendung von Lovastatin mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Mibefradil, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren oder Nefazodon) sollte vermieden werden.

Wenn eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidbar ist, sollte die Therapie mit Lovastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die bei therapeutischen Dosen mit einer starken hemmenden Wirkung auf CYP3A4 in Verbindung gebracht werden, sollte vermieden werden, außer der Nutzen der kombinierten Therapie überwiegt das erhöhte Risiko.

2. Die Dosis von Lovastatin sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil, anderen Fibraten oder lipidsenkenden Dosen (≥ 1 mg/Tag) von Niacin behandelt werden, 20 mg/Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung von Lovastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen weiterer Veränderungen der Lipidspiegel überwiegt das erhöhte Risiko, das mit dieser Arzneimittelkombination verbunden ist.

Bei Patienten, die andere Fibrate, Niacin, Ciclosporin oder Danazol einnehmen, sollte der Nutzen einer Anwendung von Lovastatin sorgfältig gegen das erhöhte Risiko, das mit dieser Arzneimittelkombination verbunden ist, abgewogen werden. Werden zusätzlich zu Lovastatin Fibrate oder Niacin verabreicht, führt dies normalerweise nur zu einer geringen zusätzlichen Reduzierung von LDL-Cholesterin, es können aber weitere Reduzierungen von TG sowie weitere Erhöhungen von HDL-Cholesterin erreicht werden. Kombinationen von Fibraten oder

Niacin mit niedrigen Dosen von Lovastatin wurden in kleinen klinischen Studien mit kurzer Laufzeit unter sorgfältiger Überwachung angewendet, ohne dass es dabei zu einer Myopathie kam.

3. Die Dosis von Lovastatin sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Amiodaron oder Verapamil behandelt werden, 40 mg/Tag nicht überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Lovastatin in Dosen über 40 mg/Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko einer Myopathie.

4. Lovastatin darf nicht zusammen mit systemisch wirkenden Darreichungsformen von Fusidinsäure angewendet werden oder innerhalb von sieben Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis. 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. Es sind Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) berichtet worden bei Patienten, die Statine und Fusidinsäure in Kombination bekommen haben (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, wenn sie irgendwelche Anzeichen von Muskelschwäche, -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 und Fusidinsäure von Fall zu Fall neu entschieden werden, und die Behandlung darf nur unter enger medizinischer Kontrolle stattfinden.

5. Alle Patienten, die auf Lovastatin eingestellt werden oder deren Lovastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen. Die Lovastatin-Therapie sollte sofort beendet werden, wenn eine Myopathie diagnostiziert oder vermutet wird.

Das Vorliegen dieser Symptome und/oder ein CK-Spiegel, der über dem 10-Fachen des oberen Normalwertes liegt, deuten auf eine Myopathie hin. In den meisten Fällen verschwanden die Muskelsymptome und der Anstieg des CK-Spiegels wieder, wenn die Patienten sofort die Behandlung beendeten. Auch wenn regelmäßige CK-Bestimmungen

bei Patienten, die mit einer Lovastatin-Therapie beginnen oder deren Dosis erhöht wird, in Erwägung gezogen werden können, kann eine Myopathie dadurch nicht ausgeschlossen werden.

6. Viele der Patienten, bei denen sich im Verlauf der Lovastatin-Therapie eine Rhabdomyolyse entwickelte, wiesen eine komplizierte medizinische Vorgeschichte einschließlich Niereninsuffizienz, gewöhnlich aufgrund eines langjährigen Diabetes mellitus, auf. Solche Patienten sind engmaschiger zu überwachen. Die Therapie mit Lovastatin sollte einige Tage vor größeren geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

Beim Vorliegen von Bedingungen, die den Patienten für das Auftreten eines Nierenversagens prädisponieren, wie beispielsweise schwere akute Infektionen, Hypotonie, Trauma, schwere Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- oder Elektrolythaushalts oder unkontrollierte Epilepsie, ist die Behandlung mit Lovastatin vorübergehend zu unterbrechen bzw. abzusetzen.

Wirkungen auf die Leber

In den ersten klinischen Studien wurden bei einigen wenigen Patienten deutliche Erhöhungen der Transaminasen (auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes) beobachtet, und zwar im Allgemeinen innerhalb von 3–12 Monaten nach Therapiebeginn mit Lovastatin, allerdings ohne die Entstehung eines Ikterus oder von anderen klinischen Anzeichen oder Symptomen. Es lagen keine Hinweise auf eine Überempfindlichkeit vor. Bei einem der Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine leichte fokale Hepatitis zeigte. Einige dieser Patienten wiesen bereits vor der Lovastatin-Therapie abnormale Leberfunktionswerte auf und/oder konsumierten beträchtliche Mengen Alkohol. Bei Patienten, bei denen die Arzneimittelgabe aufgrund erhöhter Transaminasenwerte unterbrochen oder abgesetzt wurde (einschließlich des Patienten, der sich der Leberbiopsie unterzogen hatte), fielen die Transaminasenwerte langsam wieder auf die Ausgangswerte ab.

In der 48 Wochen dauernden EXCEL-Studie mit 8.245 Patienten betrug die Inzidenz deutlicher Erhöhungen von Serum-Transaminasen (auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes) bei aufeinander folgenden Kontrollen 0,1% bei Placebo sowie 0,1% bei 20 mg/Tag, 0,9% bei 40 mg/Tag und 1,5% bei 80 mg/Tag bei Patienten, die Lovastatin einnahmen.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn Leberfunktionstests durchzuführen bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese oder wenn dies aus anderen Gründen klinisch angezeigt ist. Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die täglich 40 mg oder mehr einnehmen, vor der Behandlung und, wenn klinisch angezeigt, auch in ihrem weiteren Verlauf Leberfunktionstests durchzuführen.

Bei einem Serumtransaminasenanstieg über das 3-Fache des oberen Normalwerts

hinaus sollte das mit einer Fortsetzung der Lovastatintherapie verbundene potenzielle Risiko gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden. Kurz danach sind die Transaminasenbestimmungen zu wiederholen. Bei weiterhin erhöhten oder weiter steigenden Werten ist das Arzneimittel abzusetzen.

Wie bei anderen Lipidsenkern wurden auch während der Therapie mit Lovastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen (auf weniger als das 3-Fache des oberen Normalwertes) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Änderungen traten kurz nach Beginn der Therapie mit Lovastatin auf, waren im Allgemeinen vorübergehend und symptomfrei. Eine Unterbrechung der Behandlung war nicht erforderlich.

Bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder Lebererkrankungen in der Anamnese aufweisen, sollte das Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden. Eine aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhungen der Serum-Transaminasen ungeklärter Ursache sind eine Kontraindikation für die Anwendung von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Augenärztliche Untersuchungen

Auch ohne medikamentöse Behandlung kann es altersbedingt vermehrt zu Linsentrübungen kommen. Aus den Ergebnissen klinischer Langzeituntersuchungen lassen sich keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Lovastatin auf die menschliche Linse ableiten.

Interstitielle Lungenerkrankung

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenerkrankung 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 Lungenerkrankung entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Patienten im Alter von 10–17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in kontrollierten klinischen Studien über 48 Wochen mit männlichen Jugendlichen und kontrollierten klinischen Studien über 24 Wochen mit Mäd-

chen, die sich seit mindestens 1 Jahr in der Postmenarche befanden, untersucht. Das Nebenwirkungsprofil von mit Lovastatin behandelten Patienten entsprach im Allgemeinen dem von Patienten, die Placebo erhalten hatten. Dosen von mehr als 40 mg wurden in dieser Population nicht untersucht. In diesen limitierten, kontrollierten Studien war keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Reifung bei den männlichen Jugendlichen oder die Länge des Menstruationszyklus bei den Mädchen erkennbar. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Weibliche Jugendliche sollten während der Lovastatin-Therapie hinsichtlich geeigneter Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Lovastatin wurde nicht bei präpubertären Patienten oder Patienten unter 10 Jahren untersucht.

Ältere Patienten

In einer kontrollierten Studie mit älteren Patienten im Alter von mehr als 60 Jahren entsprach die Wirksamkeit der in der gesamten Population, und es gab keine erkennbare Zunahme der Häufigkeit unerwünschter klinischer oder Laborbefunde.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie ist Lovastatin weniger wirksam, möglicherweise weil diese Patienten keine funktionierenden LDL-Rezeptoren besitzen. Lovastatin scheint bei diesen homozygoten Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit einen Anstieg der Serumtransaminasen zu verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypertriglyceridämie

Lovastatin bewirkt lediglich eine mäßige Senkung der Triglyceridkonzentration und ist in Fällen, in denen die Hypertriglyceridämie die Störung mit der größten Bedeutung ist (bei Hyperlipidämie Typ I, IV und V), nicht angezeigt.

Vitamin-K-Antagonisten

Es besteht die Gefahr, dass die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten verstärkt wird (siehe unter Abschnitt 4.5: Cumarinderivate).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Lovastatin mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Hypercholesterinämie

Bei sekundärer Hypercholesterinämie infolge einer Hypothyreose oder eines nephrotischen Syndroms ist zunächst die Grunderkrankung zu behandeln.

Lovastatin STADA® enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lovastatin STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit CYP3A4 in Zusammenhang stehende Wechselwirkungen

Lovastatin wird über CYP3A4 metabolisiert, übt aber auf CYP3A4 keine Hemmwirkung aus. Daher ist unter Lovastatin mit keiner Beeinflussung der Plasmakonzentrationen

anderer Arzneistoffe zu rechnen, die über CYP3A4 metabolisiert werden.

Folgende starke CYP3A4-Inhibitoren erhöhen das Risiko einer Myopathie, indem sie die Elimination von Lovastatin vermindern:

- Itraconazol,
- Ketoconazol,
- Erythromycin,
- Clarithromycin,
- Telithromycin,
- HIV-Proteasehemmer,
- Nefazodon,
- Mibefradil

(siehe unter Abschnitt 4.4: Myopathie/Rhabdomyolyse).

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei alleiniger Verabreichung eine Myopathie auslösen können

Das Risiko einer Myopathie wird auch durch die Verabreichung folgender lipidsenkender Arzneimittel erhöht, die keine starken CYP3A4-Inhibitoren sind, jedoch bei alleiniger Verabreichung eine Myopathie auslösen können:

- Gemfibrozil,
- andere Fibrate,
- Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag)

(siehe unter Abschnitt 4.4: Myopathie/Rhabdomyolyse).

Anderer Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Ciclosporin oder Danazol

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin oder Danazol ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse erhöht, besonders bei höheren Dosen von Lovastatin (siehe unter Abschnitt 4.4: Myopathie/Rhabdomyolyse).

Amiodaron oder Verapamil

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit höheren Dosen eines nahen Verwandten aus der Klasse der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren angewendet wird (siehe unter Abschnitt 4.4: Myopathie/Rhabdomyolyse).

Fusidinsäure

Das Risiko für Myopathien inklusive Rhabdomyolyse kann ansteigen bei gleichzeitiger Anwendung von systemisch wirkender Fusidinsäure und Statinen. Der Wirkmechanismus dieser Wechselwirkung (egal ob pharmakokinetisch oder pharmakodynamisch oder beides) ist noch unbekannt. Es sind Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) berichtet worden bei Patienten, die Statine und Fusidinsäure in Kombination bekommen haben.

Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit systemisch wirkender Fusidinsäure als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte die Statin-Behandlung während der Behandlung mit Fusidinsäure ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anderer Wechselwirkungen

Grapefruitsaft enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen und daher zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Substanzen führen können, die über CYP3A4 abgebaut werden. Die Wirkung der üblicherweise verzehrten Menge (ein Glas mit 250 ml täglich) ist minimal (34%

Anstieg der HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität im Plasma, gemessen als Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve [AUC]) und ohne klinische Relevanz. Sehr große Mengen an Grapefruitsaft (mehr als 1 Liter pro Tag) jedoch führen unter einer Behandlung mit Lovastatin zu einem signifikanten Anstieg der HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität und sollten daher vermieden werden.

Cumarinderivate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lovastatin und Cumarinen kann es bei manchen Patienten zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit kommen. Bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Antikoagulantien stehen, ist die Prothrombinzeit bzw. der Quickwert vor Beginn einer Behandlung mit Lovastatin sowie in der initialen Phase der Lovastatintherapie in so kurzen Abständen zu kontrollieren, dass eine klinisch relevante Änderung des Quickwerts ausgeschlossen werden kann. Sobald sich stabile Prothrombinzeiten eingestellt haben, genügt die übliche Quickkontrolle für mit Cumarinen behandelte Patienten. Bei einer Änderung der Lovastatinosis ist die gleiche Vorgehensweise zu wiederholen. Bei nicht antikoagulierten Patienten ist unter der Behandlung mit Lovastatin weder über Blutungen noch über Prothrombinzeit- bzw. Quickwertänderungen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lovastatin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Sicherheit bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Lovastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. In einer Analyse von ca. 200 prospektiv nachverfolgten Schwangerschaften, bei denen während des ersten Trimesters eine Exposition gegenüber Lovastatin oder einem eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor vorlag, war die Inzidenz kongenitaler Anomalien vergleichbar mit der in der Gesamtpopulation beobachteten. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Zunahme kongenitaler Anomalien um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit auszuschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Lovastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Lovastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Atherosklerose ist eine chronische Erkrankung und eine Unterbrechung der Therapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln während einer Schwangerschaft sollte im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene

Langzeitrisiko haben. Lovastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Lovastatin sollte sofort unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Lovastatin darf Frauen im gebärfähigen Alter nur dann gegeben werden, wenn diese wirksame Verhütungsmethoden anwenden oder wenn der Eintritt einer Schwangerschaft extrem unwahrscheinlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lovastatin in die Muttermilch übertritt. Da viele Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen und Lovastatin bei Säuglingen schwerwiegende Nebenwirkungen haben könnte, dürfen Frauen, die Lovastatin einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Lovastatin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen sollte allerdings berücksichtigt werden, dass nach Markteinführung in seltenen Fällen über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Lovastatin wird im Allgemeinen gut vertragen; Nebenwirkungen waren größtenteils leichter und vorübergehender Art.

Im Rahmen kontrollierter klinischer Studien wurde über die folgenden Nebenwirkungen (bei denen ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel als möglich, wahrscheinlich oder sicher betrachtet wurde) berichtet:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Flatulenz, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie, Vertigo, Verschwommensehen, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe und -schmerzen, Hautausschlag und abdominale Schmerzen.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Müdigkeit, Pruritus, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen und Geschmacksstörungen.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Myopathie und Rhabdomyolyse. Die Anwendung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurde in seltenen Fällen mit Erektionsstörungen in Zusammenhang gebracht.

Über ein manifestes Hypersensitivitätssyndrom ist selten berichtet worden. Dieses ging mit mindestens einem der folgenden Symptome einher: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vasculitis, Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, positive antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Arthritis, Arthralgie, Urtikaria, Asthenie, Lichtempfindlichkeit, Fieber, Flush, Schüttelfrost, Dyspnoe und allgemeines Unwohlsein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).

In der 48-wöchigen klinischen Evaluierung von Lovastatin (EXCEL Studie), in der Lovastatin mit Placebo verglichen wurde, waren die berichteten aufgetretenen Nebenwirkungen ähnlich denen der Initialstudien. Die Inzidenz war zwischen Placebo und Arzneimittel nicht signifikant unterschiedlich.

Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen ist nach der Markteinführung berichtet worden:

Hepatitis, cholestatischer Ikterus, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Parästhesien, periphere Polyneuropathie, Gedächtnisstörungen, psychische Störungen einschließlich Angstzustände, Haarausfall, Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse) und Erythema exsudativum multiforme einschließlich 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).

Pathologische Laborwerte

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) wurde über einen beträchtlichen und lange anhaltenden Anstieg der Serumtransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Ferner wurde über andere abnormale Leberfunktionswerte einschließlich erhöhter Werte der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins berichtet. Ein Anstieg der Kreatinkinase aufgrund einer CK-Fraktion extrakardialen Ursprungs wurde beobachtet. In den meisten Fällen war der Anstieg geringfügig und vorübergehend; über einen bedeutenden Anstieg ist nur selten berichtet worden (siehe unter Abschnitt 4.4: Myopathie/Rhabdomyolyse).

Zusätzlich für Lovastatin STADA® 10 mg Tabletten

Allurarot kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 10–17 Jahren)

In einer kontrollierten Studie über 48 Wochen mit männlichen Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 132) und einer kontrollierten klinischen Studie über 24 Wochen mit Mädchen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 54), die sich seit mindestens 1 Jahr in der Postmenarche befanden, war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Lovastatin (10 bis 40 mg täglich) behandelten Gruppen im Allgemeinen ver-

gleichbar mit dem der mit Placebo behandelten Gruppen (siehe Abschnitte 4.2 und 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

Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen zur Überdosierung mit Lovastatin kann keine spezifische Behandlung empfohlen werden. Neben den üblichen Maßnahmen ist insbesondere die Leberfunktion zu überwachen.

Zur Dialysierbarkeit von Lovastatin und seinen Metaboliten beim Menschen ist derzeit noch nichts bekannt.

5 gesunde Probanden erhielten als Einmalgabe bis zu 200 mg Lovastatin ohne klinisch relevante Nebenwirkungen. Über versehentliche Überdosierungen liegen Einzelfallberichte vor. Bei keinem der Patienten wurden spezifische Symptome beobachtet und alle erholten sich ohne Folgeerscheinungen. Die höchste eingenommene Dosis betrug 5–6 g.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Das inaktive Laktone Lovastatin wird nach oraler Anwendung zur entsprechenden Hydroxysäure hydrolysiert. Diese Säure hemmt die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert einen frühen Schritt in der Cholesterinbiosynthese und bestimmt dadurch die Geschwindigkeit des gesamten Reaktionsablaufs. In klinischen Prüfungen kam es unter Lovastatin zu einer Senkung der Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterin, LDL- und VLDL-Cholesterin (low-density bzw. very low-density lipoprotein). Ferner führte Lovastatin zu einem moderaten Anstieg der HDL-Cholesterinkonzentration (high-density lipoprotein) und zu einer Abnahme der Plasmatriglyceride. Die aktive Form von Lovastatin ist ein spezifischer Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase und hemmt somit das Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat katalysiert. Da es sich bei der Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat um einen frühen Schritt in der Cholesterinbiosynthese handelt, ist unter der Behandlung mit Lovastatin nicht mit einer Anreicherung toxischer Sterole zu

rechnen. Zudem wird HMG-CoA selbst wieder rasch zu Acetyl-CoA, einer gemeinsamen Vorstufe vieler Biosynthesen, zurückverwandelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In tierexperimentellen Untersuchungen (orale Verabreichung) wies Lovastatin eine hohe Leberselektivität auf, wobei dort deutlich höhere Konzentrationen als in anderen Geweben gefunden wurden. Lovastatin unterliegt einem ausgeprägten *First-pass-Effekt* in der Leber, dem Hauptwirkort der Substanz, und wird nachfolgend mit der Galle ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung von Lovastatin an gesunde Probanden wurden 10% der Dosis mit dem Urin und 83% mit den Faeces ausgeschieden. Sowohl Lovastatin als auch seine Beta-Hydroxysäure werden zu über 95% an humane Plasmaproteine gebunden. In tierexperimentellen Untersuchungen erwies sich Lovastatin als liquor- und plazentagängig. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Lovastatin und seinem aktiven Metaboliten werden 2–4 Stunden nach Anwendung erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind bis zu einer Dosis von 120 mg Lovastatin dosislinear. Bei täglicher Anwendung werden *Steady-state*-Plasmaspiegel zwischen dem 2. und 3. Tag erreicht. Bei Anwendung unter nüchternen Bedingungen erreichten Lovastatin und der aktive Metabolit $\frac{2}{3}$ der bei Einnahme unmittelbar nach einer normalen Mahlzeit gemessenen Plasmakonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei wiederholter Anwendung von Lovastatin in hohen Dosierungen kam es bei verschiedenen Tierspezies zu toxischen Wirkungen, die auf eine überschießende pharmakologische Wirkung zurückzuführen waren. Hauptzielorgane waren Leber und ZNS. In Untersuchungen bei Hunden traten nach Anwendung von Lovastatin im Hochdosierungsbereich in Einzelfällen Katarakte auf; allerdings ist auf AUC-Basis allem Anschein nach ein ausreichend hoher Sicherheitsabstand zur humantherapeutischen Dosis gegeben.

In umfangreichen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* durchgeführten Prüfungen fanden sich keine Anhaltspunkte für ein genotoxisches Potential.

In Langzeitstudien, die bei Mäusen und Ratten zur Abklärung des tumorigenen Potentials der Substanz durchgeführt wurden, kam es nach Lovastatingabe vermehrt zu Tumoren.

Siehe Tabelle auf Seite 6

Die Bedeutung dieser Befunde für die Langzeittherapie beim Menschen ist noch unklar.

In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen wurden nach Anwendung hoher Dosierungen (800 mg/kg KG/Tag) an Ratten und Mäuse bei den Feten Skelettmisbildungen beobachtet. Bei Kaninchen wurden in Dosierungen bis zu 15 mg/kg KG/Tag (MTD) bei den Nachkommen keine Missbildungen gesehen. Die Fertilität war bei Hunden in Dosierungen ab 20 mg/kg KG/Tag zwar beeinträchtigt, doch verlief eine Fertilitätsstudie bei Ratten negativ.

Spezies	Relative Exposition (im Vergleich zur human- therapeutischen Dosis) auf AUC-Basis	Aufgetretene Tumore
Ratte	2–7	Leberzellkarzinome
Maus	1–2	Papillome im Plattenepithel (nicht-glanduläres Epithel) der Magenschleimhaut*
Maus	3–4	Leberzellkarzinome und -adenome
Maus	4	Lungenadenome

* Beim Menschen besteht die Magenschleimhaut ausschließlich aus glandulärem Epithel.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lovastatin STADA® 10 mg

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Allurarot (E 129).

Lovastatin STADA® 20 mg

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

Lovastatin STADA® 40 mg

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Chinolingelb (E 104), Patentblau V (E 131).

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-Blisterpackung

Lovastatin STADA® 10 mg:

Originalpackung mit 100 Tabletten.

Lovastatin STADA® 20 mg:

Originalpackung mit 50, 100 Tabletten.

Lovastatin STADA® 40 mg:

Originalpackung mit 30, 50, 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Tel.: 06101 603-0
Fax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummern

56277.00.00
56277.01.00
56277.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

26.05.2003

10. Stand der Information

Dezember 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin