

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Lovastatin.

Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 40 mg Lovastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 139 mg Lactose-Monohydrat.

Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 278 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Tablette

Runde, leicht gewölbte, hellblaue Tabletten mit abgeschrägter Kante und einer Kerbe auf einer Seite; Durchmesser 8 mm.

Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten
Tablette

Runde, leicht gewölbte, hellgrüne Tabletten mit abgeschrägter Kante und einer Kerbe auf einer Seite; Durchmesser 11 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben.

Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn mit Lovastatin sollte der Patient auf eine übliche cholesterinsenkende Diät gesetzt werden die unter der Lovastatintherapie fortzuführen ist. Alle Ursachen einer sekundären Hypercholesterinämie sind vor Therapiebeginn auszuschließen.

Dosierung

Hypercholesterinämie

Die übliche Anfangsdosierung beträgt 1-mal täglich 20 mg zusammen mit dem Abendessen.

Bei täglicher Einmalgabe hat sich die Einnahme zum Abendessen als wirksamer erwiesen als die Einnahme der gleichen Dosis mit dem Frühstück. Zurückzuführen ist dies möglicherweise darauf, dass die Cholesterinsynthese vorwiegend nachts erfolgt. Bei

Patienten mit milder bis mäßig schwerer Hypercholesterinämie kann die Therapie mit einer Anfangsdosierung 10 mg Lovastatin eingeleitet werden. Die Dosis kann in Abständen von mindestens 4 Wochen bis zu einer Tagesmaximaldosis von 80 mg erhöht werden. Die Höchstdosis kann als Einmalgabe mit dem Abendessen oder aufgeteilt auf 2 40-mg-Dosen, eine mit dem Frühstück und die andere mit dem Abendessen, eingenommen werden. Eine 2-mal tägliche Dosierung scheint etwas wirksamer zu sein als eine 1-mal tägliche Dosierung.

Die Dosierung von Lovastatin ist bei einer Senkung des LDL-Cholesterins unter 75 mg/dl (1,94 mmol/l) bzw. des Gesamtcholesterins im Plasma unter 140 mg/dl (3,6 mmol/l) zu reduzieren.

Koronaratherosklerose

Bei Studien zur Koronaratherosklerose, bei denen Lovastatin mit oder ohne Begleittherapie angewendet wurde, lagen die Dosierungen bei 20 bis 80 mg täglich, die jeweils als Einzelgabe oder in Teildosierungen verabreicht wurden. Bei zwei Studien, die Lovastatin allein einsetzten, wurde die Dosis reduziert, wenn das Gesamt-Plasma-cholesterin auf unter 110 mg/dl (2,85 mmol/l) sank bzw. wenn das LDL-Cholesterin auf unter 80 mg/dl (2,1 mmol/l) vermindert war.

Kombinationstherapie

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

Bei Patienten, die Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil, andere Fibrate oder lipidsenkende Dosierungen von Niacin (≥ 1 g/Tag) gleichzeitig mit Lovastatin einnehmen, sollte die Lovastatin-Dosis 20 mg/Tag nicht überschreiten. Bei Patienten, die Amiodaron oder Verapamil in Kombination mit Lovastatin einnehmen, darf die Lovastatin-Dosis 40 mg/Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Spezielle Patientengruppen

Dosierung bei 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) sollten Dosierungen über 20 mg/Tag sorgfältig abgewogen werden; falls eine solche Dosierung als notwendig erachtet werden sollte, muss die Therapie vorsichtig begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

In einer kontrollierten Studie mit älteren Patienten über 60 Jahre, schien die Wirksamkeit von Lovastatin ähnlich der in der üblichen Patientenpopulation zu sein. Es zeigte sich kein offensichtlicher Anstieg in

der Häufigkeit der klinischen und labormäßigen Nebenwirkungen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten im Ganzen, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit mit der Mahlzeit geschluckt werden.

Wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht ausreichend ist, erfordert die Therapie der primären Hypercholesterinämie gewöhnlich eine Langzeitbehandlung mit Lovastatin.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte, persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Cholestase
- Myopathie
- gleichzeitige Behandlung mit potenten CYP3A4-Hemmern (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Delavirdin, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Lovastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) über das Zehnfache des oberen Normwertes äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobulinurie, selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Lovastatin mit folgenden Arzneimitteln:

Potenten Inhibitoren von CYP3A4 wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, (z.B. Nelfinavir) oder Nefazodon, insbesondere bei höheren Dosierungen von Lovastatin (siehe unten sowie Abschnitt 4.5).

Lipidsenkende Arzneimittel, die bei Monotherapie eine Myopathie hervorrufen können: Gemfibrozil, andere Fibrate oder Niacin in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag), insbesondere bei höheren Dosierungen von Lovastatin (siehe unten sowie Abschnitte 4.2 und 4.5).

Andere Arzneimittel:

Ciclosporin oder Danazol: Insbesondere bei höheren Dosierungen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5).

Amiodaron oder Verapamil: Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Amiodaron oder Verapamil in

Kombination mit höheren Dosen eines eng verwandten Arzneimittels aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Fusidinsäure: Lovastatin darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Therapie gegeben werden. Sofern die systemische Anwendung von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche eine Kombination aus Fusidinsäure und Statin erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Anwendung von Fusidinsäure notwendig ist, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Lovastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer klinischen, randomisierten Studie (EXCEL) trat bei sorgfältiger Überwachung der Patienten und bei Ausschluss einiger interagierender Arzneimittel nur ein Fall von Myopathie unter 4.933 Patienten auf, die 20–40 mg Lovastatin pro Tag über 48 Wochen erhielten; 4 Fälle traten unter 1.649 Patienten auf, die 80 mg Lovastatin pro Tag erhielten.

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.

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der CK-Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5–7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

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 Risikofaktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten (> 70 Jahre alt)
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In solchen Situationen ist das Risiko einer Behandlung gegen den möglichen Nutzen abzuwägen, und es empfiehlt sich eine klinische Überwachung. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Werte signifikant höher als der Ausgangswert sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

Im Behandlungsverlauf

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und tägliche Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

Nach Abklingen der Symptome und Normalisierung der CK-Werte, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

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

Hieraus folgt:

1. Die Verabreichung von Lovastatin in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir] oder Nefazodon) sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, sollte die Therapie mit Lovastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit

anderen Arzneimitteln, die in therapeutischen Dosierungen auf CYP3A4 nachweislich eine starke Hemmwirkung erzielen, sollte vermieden werden, außer die Vorteile der Kombinationstherapie überwiegen deutlich gegenüber dem erhöhten Risiko.

2. Die Dosis von Lovastatin darf bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil, anderen Fibraten oder lipidsenkenden Dosierungen von Niacin (≥ 1 g/Tag) behandelt werden, 20 mg täglich nicht überschreiten. Die kombinierte Verabreichung von Lovastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, außer es ist davon auszugehen, dass der Vorteil einer weiteren Veränderung der Lipidwerte das aus dieser Arzneimittelkombination hervorgehende erhöhte Risiko aufwiegt. Der Nutzen aus der Anwendung von Lovastatin bei Patienten, die andere Fibrate, Niacin, Ciclosporin oder Danazol erhalten, muss sorgfältig gegenüber den Risiken aus diesen Arzneimittelkombinationen abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die Gabe von Fibraten oder Niacin zusätzlich zu Lovastatin führt normalerweise nur zu einer geringen weiteren Senkung des LDL-C, es können aber eventuell weitere Senkungen der TG und weitere Erhöhungen des HDL-C erreicht werden. Die Kombination von Fibraten oder Niacin mit niedrigen Dosierungen von Lovastatin wurde ohne Myopathie in kleinen, klinischen Kurzzeitstudien mit sorgfältiger Überwachung eingesetzt.

3. Die Dosierung von Lovastatin darf bei Patienten, die gleichzeitig mit Amiodaron oder Verapamil behandelt werden, 40 mg täglich nicht überschreiten. Die kombinierte Anwendung von Lovastatin in höheren Dosen als 40 mg pro Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, außer es kann davon ausgegangen werden, dass der klinische Nutzen das erhöhte Risiko für das Auftreten einer Myopathie aufwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4. 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. Wenn eine Myopathie diagnostiziert wird bzw. ein entsprechender Verdacht vorliegt, muss Lovastatin sofort abgesetzt werden. Das Auftreten dieser Symptome und/oder ein CK-Wert über dem Zehnfachen des oberen Normwertes weist auf eine Myopathie hin. In den meisten Fällen verschwinden die Muskelsymptome und der CK-Anstieg, wenn die Behandlung der Patienten sofort unterbrochen wird. Bei Patienten, die eine Therapie mit Lovastatin beginnen bzw. deren Dosierung erhöht wird, sollte der CK-Wert in regelmäßigen Abständen überprüft werden; es kann jedoch nicht gewährleistet werden, dass eine solche Überwachung das Auftreten einer Myopathie verhindert.

5. Bei vielen Patienten, die unter der Therapie mit Lovastatin eine Rhabdomyolyse entwickelt haben, lag eine komplizierte medizinische Vorgeschichte vor, einschließlich Niereninsuffizienz, die normalerweise als Folge eines langfristig bestehenden Diabetes mellitus auftrat. Bei diesen Patienten ist eine engmaschigere Überwachung angezeigt. Die Therapie mit Lovastatin sollte vor einem geplanten größeren Eingriff bzw. wenn eine Erkrankung auftritt, die eine umfassendere medizinische oder chirurgische Behandlung erfordert, ein paar Tage vorübergehend unterbrochen werden.

Auswirkungen auf die Leber

In ersten klinischen Studien trat bei manchen Patienten eine ausgeprägte Erhöhung der Transaminasen auf (um mehr als das Dreifache des oberen Normwertes), was normalerweise 3 bis 12 Monate nach Beginn der Therapie mit Lovastatin festzustellen war, jedoch ohne Entwicklung einer Gelbsucht oder anderer klinischer Anzeichen oder Symptome. Es gab keinen Beleg für eine Überempfindlichkeit. Bei einem dieser Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine leichte fokale Hepatitis ergab. Einige dieser Patienten wiesen vor der Lovastatin-Therapie einen auffälligen Leberfunktionstest auf bzw. konsumierten beträchtliche Mengen an Alkohol. Bei Patienten, bei denen die Behandlung aufgrund erhöhter Transaminasen unterbrochen oder abgebrochen wurde, einschließlich des Patienten, bei dem eine Leberbiopsie vorgenommen worden war, fielen die Transaminasewerte langsam auf die vor Beginn der Behandlung ermittelten Werte.

Bei der mit 8.245 Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen durchgeführten EXCEL-Studie lag die Inzidenz für einen ausgeprägten Anstieg der Serum-Transaminasen (auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes) bei nachfolgendem Test in der Placebo-Gruppe bei 0,1 %, in der Gruppe der mit Lovastatin behandelten Patienten bei einer Dosierung von 20 mg/Tag bei 0,1 %, 0,9 % bei 40 mg/Tag und 1,5 % bei 80 mg/Tag.

Es wird empfohlen, bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte, bzw. wenn dies anderweitig klinisch angezeigt ist, vor Therapiebeginn einen Leberfunktionstest durchzuführen. Es wird empfohlen, bei allen Patienten einen Leberfunktionstest durchzuführen, bevor eine tägliche Dosierung von 40 mg oder mehr angewendet wird, und dies anschließend zu wiederholen, wenn es klinisch angezeigt ist.

Sollten die Serum-Transaminase-Werte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ansteigen, muss das potentielle Risiko aufgrund der fortgesetzten Lovastatin-Therapie gegenüber dem voraussichtlich zu erwartenden Nutzen abgewogen werden. Die Transaminase-Bestimmungen müssen unverzüglich wiederholt werden; wenn diese Erhöhungen anhalten oder noch weiter zunehmen, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden unter der Behandlung mit Lovastatin

statin mäßige Anstiege der Serum-Transaminasen (< das Dreifache des oberen Normwertes) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Veränderungen traten kurze Zeit nach Beginn der Behandlung mit Lovastatin auf, waren normalerweise vorübergehend und nicht von anderen Symptomen begleitet; eine Therapieunterbrechung war nicht erforderlich.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die beträchtliche Mengen an Alkohol konsumieren und/oder bei denen in der Vergangenheit bereits eine Lebererkrankung auftrat, mit Vorsicht angewendet werden. Eine aktive Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Erhöhungen der Serum-Transaminasen sind eine Kontraindikation für die Anwendung von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.3).

Augenuntersuchungen

Die Bildung von Linsenstrübungen kann aufgrund der allgemeinen Alterung auch ohne jegliche Behandlung mit einem Arzneimittel auftreten. Die Ergebnisse von klinischen Langzeitstudien mit Lovastatin ergeben keine Hinweise, dass Lovastatin irgendeine nachteilige Wirkung auf die Linse des menschlichen Auges hat.

Vitamin-K-Antagonisten

Es besteht die Gefahr einer Wirkungsverstärkung von Vitamin-K-Antagonisten (siehe Abschnitt 4.5).

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders 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.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie ist die Wirksamkeit von Lovastatin herabgesetzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten keine funktionierenden LDL-Rezeptoren besitzen. Unter Lovastatin kommt es bei diesen homozygoten Patienten allem Anschein nach mit höherer Wahrscheinlichkeit als sonst zu einem Anstieg der Serumtransaminasen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypertriglyceridämie

Da Lovastatin lediglich eine mäßige Senkung der Triglyceridkonzentration bewirkt, ist diese Substanz in Fällen, in denen eine Hypertriglyceridämie die Hauptindikation zur Behandlung darstellt (bei Hyperlipidämie Typ I, IV und V), nicht angezeigt.

Diabetes mellitus

Einige Hinweise legen nahe, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und dass manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus besteht, eine Hyperglykämie entwickeln 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 Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Lovastatin soll bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Hypercholesterinämie

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

Kinder und Jugendliche

In limitierten kontrollierten Studien (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1) gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größtenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder auf die Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen. Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Lovastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch bei Mädchen vor der Menarche und Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit CYP3A4 in Zusammenhang stehende Wechselwirkungen

Lovastatin wird über CYP3A4 metabolisiert, hat aber keinen inhibitorischen Effekt auf CYP3A4. Deshalb ist auch nicht zu erwarten, dass es die Plasmaspiegel anderer Medikamente, die über CYP3A4 metabolisiert werden, beeinflusst. Starke Inhibitoren von CYP3A4 (siehe unten) erhöhen das Risiko für eine Myopathie wegen einer reduzierten Elimination von Lovastatin (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Delavirdin und das Antidepressivum Nefazodon.

Eine gleichzeitige Anwendung von Lovastatin mit Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Delavirdin, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin oder Nefazodon ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Lovastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Vorsicht ist angebracht, wenn Lovastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibi-

toren kombiniert wird: Ciclosporin, Verapamil (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können

Das Risiko einer Myopathie ist auch bei folgenden lipidsenkenden Arzneimitteln erhöht, die keine hochwirksamen CYP3A4-Hemmer darstellen, die jedoch in Monotherapie eine Myopathie verursachen können. Zu diesen Inhibitoren gehören Gemfibrozil, Fibrate und Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag).

Weitere arzneimittelbedingte Wechselwirkungen

Ciclosporin:

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin insbesondere mit höheren Lovastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Daher sollte eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag nicht von Patienten überschritten werden, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Lovastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen.

Danazol: Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol insbesondere mit höheren Lovastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Amiodaron oder Verapamil: Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Verapamil und einem nahe verwandten Arzneimittel aus der Klasse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in höheren Dosen erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosis von Lovastatin sollte daher 40 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron oder Verapamil nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Fusidinsäure: Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits bedingt) ist derzeit noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist die Lovastatin-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Weitere Wechselwirkungen

Grapefruitsaft enthält einen oder mehrere Bestandteile, die CYP3A4 hemmen und die Plasmakonzentration von Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen können. Normale Mengen (ein 250 ml-Glas täglich) haben eine vernachlässigbare

Wirkung (Anstieg der HMG-CoA-Reduktase hemmenden Aktivität im Plasma um 34 % gemessen an der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und sind nicht klinisch relevant. Sehr große Mengen an Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) 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 Antikoagulanzen stehen, ist die Prothrombinzeit vor Beginn einer Behandlung mit Lovastatin sowie in der initialen Phase der Lovastatintherapie in so kurzen Abständen zu kontrollieren, dass eine signifikante Änderung der Prothrombinzeit ausgeschlossen werden kann. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit in Zeitabständen empfohlen, wie sie bei marcumarierten Patienten üblich sind. Das gleiche Vorgehen wird bei einer eventuell notwendigen Dosisänderung von Lovastatin empfohlen. Bei nicht antikoagulierten Patienten ist unter der Behandlung mit Lovastatin weder über Blutungen noch über Änderungen der Prothrombinzeit berichtet worden.

Propranolol

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Propranolol und gleichzeitig verabreichtem Lovastatin beobachtet.

Digoxin

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lovastatin und Digoxin kein Einfluss auf die Digoxinplasmakonzentrationen beobachtet.

Andere Begleitmedikationen

In klinischen Studien, in denen Lovastatin gleichzeitig mit Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmern, Betablockern, Calciumantagonisten (außer Verapamil), Diuretika und nicht-steroidalen antiphlogistischen Medikamenten (NSAIDs) sowie mit Antidiabetika (Glibenclamid, Glipizid, Insulin) verabreicht wurde, gab es keine klinisch relevanten Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lovastatin ist während 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. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die Lovastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese

Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Nachkommen von Patienten, die 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 Mevalonat senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft 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 muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden oder bis sicher feststeht, dass keine Schwangerschaft besteht (siehe Abschnitt 4.3). Lovastatin sollte gebärfähigen Frauen nur dann verabreicht werden, wenn bei diesen Patientinnen wirksame Maßnahmen zur Kontrazeption sichergestellt sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lovastatin in die menschliche Muttermilch übergeht. Da viele Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf Lovastatin von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Tierversuche zeigten einen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Lovastatin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen muss jedoch berücksichtigt werden, dass aus der Erfahrung nach Markteinführung in seltenen Fällen das Auftreten von Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Lovastatin wird im Allgemeinen gut vertragen; eventuelle Nebenwirkungen waren überwiegend von leichter und vorübergehender Natur.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden wie folgt bewertet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1

	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Endokrine Erkrankungen			Gynäkomastie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Schlafstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Dysgeusie	
Augenerkrankungen	Verschwommensehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Flatulenz, Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen ¹	Mundtrockenheit, Sodbrennen	Pankreatitis, Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge	Juckreiz	
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie		Myopathie; Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobulinurie verbunden sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Ödeme

¹ Patienten, die einen aktiven Kontrollwirkstoff erhielten, wiesen eine vergleichbare oder höhere Inzidenz für gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

Tabelle 2

	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivitätssyndrom, welches mit mindestens einem der folgenden Symptome einhergehen kann: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, positive antinukleäre Antikörper, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis, Arthralgie, Urtikaria, Asthenie, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen		psychische Störungen wie Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, periphere Neuropathie, Gedächtnisstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatitis, cholestatische Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektionsstörungen
Untersuchungen	erhöhte Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)	Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins, Anstieg der Serum-Kreatinkinase (aufgrund einer CK-Fraktion nicht-kardialen Ursprungs; dieser ist gewöhnlich leicht und vorübergehend, über einen bedeutenden Anstieg ist nur selten berichtet worden, siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen (möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher dem Wirkstoff zuzuordnen) aus kontrollierten klinischen Studien:

Siehe Tabelle 1

In der über 48 Wochen laufenden erweiterten klinischen Bewertung von Lovastatin (EXCEL-Studie), bei der Lovastatin mit einem Placebo verglichen wurde, waren die berichteten Nebenwirkungen vergleichbar mit denjenigen aus den anfänglichen Studien, und die Inzidenz bei Arzneimittel und Placebo war statistisch nicht unterschiedlich.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden seit Markteinführung des Arzneimittels berichtet:

Siehe Tabelle 2

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Albträume
- Gedächtnisverlust
- Störungen der Sexualfunktion
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie)

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin (10, 20 und 40 mg täglich) bei 100 Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in kontrollierten klinischen Studien von einer Dauer von 48 Wochen bei

heranwachsenden Jungen, sowie von einer Dauer von 24 Wochen bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht.

Das Sicherheitsprofil von Lovastatin, welches von diesen limitierten kontrollierten Studien erhalten wurde, war dem bei Erwachsenen im Allgemeinen ähnlich mit Ausnahme einer statistisch signifikanten Verringerung des LH-Spiegels bei heranwachsenden Mädchen, die mit Lovastatin behandelt wurden. Es gab keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder auf die Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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 dessen Metaboliten ist 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 ausnahmslos kam es zur restitutio ad integrum ohne Folgeerscheinungen. Die höchste eingenommene Dosis betrug 5–6 g.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Lovastatin ist ein Cholesterinspiegel-senkender Arzneistoff, der aus dem Bodenpilz *Aspergillus terreus* isoliert wurde. Oral angewendetes Lovastatin, das ein inaktives Lacton darstellt, wird sofort in die entsprechende beta-Hydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit von Lovastatin ist ein Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase, die die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonsäure katalysiert. Diese Umwandlung ist ein früher und geschwindigkeitsbestimmender Schritt innerhalb der endogenen Cholesterin-Biosynthese. Klinische Studien haben gezeigt, dass Lovastatin durch diesen

Wirkungsmechanismus die LDL- und VLDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma senkt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen auch, dass infolge der Lovastatin-Therapie die Lipidspiegel, sowohl bei normalen als auch erhöhten Ausgangswerten, gesenkt werden und dass die Konzentration von Apolipoprotein B abnimmt. Da jedes LDL-Partikel nur jeweils ein Molekül Apolipoprotein B enthält und Letzteres nur in geringfügigen Mengen in anderen Lipoproteinen vorkommt, kann angenommen werden, dass Lovastatin nicht nur zu einer Erniedrigung des Cholesterin-Gehaltes, sondern auch zu einer mengenmäßigen Abnahme der LDL führt. Die Cholesterin-senkende Wirkung von Lovastatin scheint überdies auch auf einer Verminderung der VLDL – der Vorstufe von LDL – zu beruhen. Zudem zeigte sich, dass das HDL-Cholesterin unter der Therapie mit Lovastatin mäßig ansteigt. Insgesamt resultieren aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin. Gleichzeitig nimmt die Konzentration der Triglyceride ab. Die Wirksamkeit von Lovastatin bei der Behandlung der Koronarsklerose wurde in 3 randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien von 2–2,5 Jahren Dauer untersucht. Alle Patienten wiesen eine Koronarsklerose auf, die durch quantitative Koronarangiographie (QCA) bestätigt wurde. Insgesamt nahmen bei diesen Studien ca. 700 Patienten teil. Für Lovastatin in Dosen von 20–80 mg/Tag konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Koronarsklerose das Fortschreiten der Läsionen signifikant verlangsamt und die Patientenanzahl mit neuen Läsionen gesenkt wurde. Bei der Therapie der primären Hypercholesterinämie, bei der sich eine Diät alleine als nicht ausreichend erwiesen hat, senkte Lovastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und nicht-familiärer Hypercholesterinämie und auch bei Patienten mit Hyperlipidämie, wenn die Hypercholesterinämie der hauptsächliche Grund für die Behandlung war, die Menge an Gesamt- und LDL-Cholesterin. Es wurde gezeigt, dass nach Beendigung der Lovastatin-Therapie der Spiegel an Gesamtcholesterin wieder auf den vor Beginn der Therapie festgestellten Wert ansteigt. Lovastatin wurde bei Patienten mit unkompliziertem, gut eingestelltem Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie eingesetzt. Die Reduktion der Lipidspiegel im Serum lag bei diesen Patienten in der gleichen Größenordnung wie bei Patienten ohne Diabetes. Die Behandlung ergab keine negative Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (LDL-Ausgangswert 189–500 mg/dl) über einen Zeitraum von 48 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 67) oder Placebo (n = 65). Die Dosierung von Lovastatin, täglich als Einzeldosis am Abend, betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. Lovastatin verringerte den mittleren Aus-

gangswert des Gesamt-Cholesterins um 19,3 %, den mittleren LDL-Wert um 24,2 % und die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 21 % signifikant.

Ähnlich erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie 54 Mädchen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren, mindestens ein Jahr nach der Menarche, mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (LDL-Ausgangswert 160–400 mg/dl) über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 35) oder Placebo (n = 19). Die Dosierung von Lovastatin, täglich als Einzeldosis am Abend, betrug in den ersten 4 Wochen 20 mg und danach 40 mg. Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 22,4 %, den mittleren LDL-Wert um 29,2 %, die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 24,4 % und die mittleren Triglyceridwerte um 22,7 % signifikant.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Lovastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lovastatin ist ein Lacton, welches *in vivo* schnell in die entsprechende beta-Hydroxysäure – ein wirksamer Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase – hydrolysiert wird. Nach einer oralen Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Lovastatin bei gesunden Probanden, wurden 10 % der Dosis mit dem Urin und 83 % über die Faezes ausgeschieden. Der Anteil, der in die Faezes ausgeschieden wurde, enthielt sowohl die Substanzäquivalente, die in die Galle ausgeschieden wurden, als auch die Äquivalente nicht-resorbierter Substanz. Den Höchstwert der Radioaktivität (Lovastatin und ¹⁴C-Metabolite) wurde im Plasma innerhalb 2 h erreicht und innerhalb von 24 h nahm er rasch bis auf 10 % des Ausgangswertes ab. Tierstudien an 4 verschiedenen Spezies haben gezeigt, dass im Mittel etwa 30 % einer oralen Dosis, im Vergleich zu derselben Dosis i.v. gegeben, absorbiert werden. Tierstudien haben gezeigt, dass Lovastatin nach oraler Anwendung hauptsächlich in der Leber transportiert wird, wo die Konzentration signifikant höher ist, als in anderen Geweben. Lovastatin unterliegt in der Leber, dem primären Wirkort, einem ausgeprägten First-pass-Effekt, nach dem die aktive Substanz in die Galle ausgeschieden wird. Dieser ausgeprägte First-pass-Effekt begrenzt die Menge der absorbierten aktiven Substanz in den Körperkreislauf.

Sowohl Lovastatin als auch sein beta-Hydroxysäure-Metabolit sind zu über 95 % an Plasmaproteine gebunden. Tierstudien haben gezeigt, dass Lovastatin sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazentaschranke passiert.

Die aktiven Hauptmetaboliten von Lovastatin im menschlichen Plasma sind die beta-Hydroxysäure und die 6-Hydroxy-, 6-Hydroxymethyl- und 6-Exomethylderivate des Letzteren. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Inhibitors als auch des

Gesamtinhibitoren wurde bei einer oralen Dosis nach 2–4 h erreicht. Studien mit steigenden Einzeldosen haben gezeigt, dass die inhibitorische Aktivität im Körperkreislauf linear mit der Dosis bis zu 120 mg Lovastatin ansteigt. Bei einem 1-mal täglichen Anwendungsmodus wurden Steady-state-Plasmakonzentrationen der Gesamtinhibitoren zwischen dem 2. und 3. Tag nach Therapiebeginn erreicht; sie waren ungefähr 1-½-mal höher als nach einer Einzeldosis. Wurde Lovastatin von Probanden auf nüchternen Magen eingenommen, betrugen die Plasmakonzentrationen der Gesamtinhibitoren im Mittel etwa 2/3 derjenigen, die gemessen wurden, wenn Lovastatin zusammen mit einer standardisierten Mahlzeit eingenommen wurde.

Die Gesamtkonzentration der Inhibitoren im Plasma von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10–30 ml/min) war nach einer Einmalgabe von Lovastatin ungefähr zweifach so groß, wie die Konzentrationen, die bei gesunden Probanden erreicht wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte Anwendung hoher Dosen von Lovastatin führte bei verschiedenen Tierarten 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 Reihe 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 Potenzials wurden nach Gabe von Lovastatin erhöhte Tumorzinidenzen beobachtet:

Siehe Tabelle

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

In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten nach Anwendung 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

Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Butylhydroxyanisol
Patentblau (E 131)
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

Spezies	relative Exposition (im Vergleich zur human- therapeutischen) auf Basis von AUC-Leveln	beobachtete Tumoren
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

Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Butylhydroxyanisol
Patentblau (E 131)
Chinolingelb (E 104)
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackungen
30 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten
56071.01.00

Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten
56071.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
8. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Lovastatin-ratiopharm® 20/40 mg Tabletten

Bioverfügbarkeit

Nach oraler Aufnahme wird Lovastatin aus seiner inaktiven Lactonform zur entsprechenden β -Hydroxysäure hydrolysiert. Diese eigentliche Wirkform von Lovastatin ist der hochspezifische Hemmstoff der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase.

Nachfolgend wird die Pharmakokinetik dieser Wirkform des Lovastatins dargestellt.

• Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten

Für **Lovastatin-ratiopharm® 20 mg Tabletten** wurden keine separaten Bioäquivalenzstudien durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten** dokumentiert. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleicher Hersteller der Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

• Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten

Für **Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten** wurde im Jahr 1996 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 25 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Lovastatin-Hydroxysäure nach Gabe von 1 Tablette **Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten** bzw. MEVINACOR® 40 im steady state:

	Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten (MW \pm SD)	MEVINACOR® 40 (MW \pm SD)
C_{\max} [ng/ml]	4,68 \pm 3,01	4,52 \pm 2,61
t_{\max} [h]	3,56 \pm 2,80	4,34 \pm 4,41
AUC [h \cdot ng/ml]	53,48 \pm 28,58	49,84 \pm 29,88

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

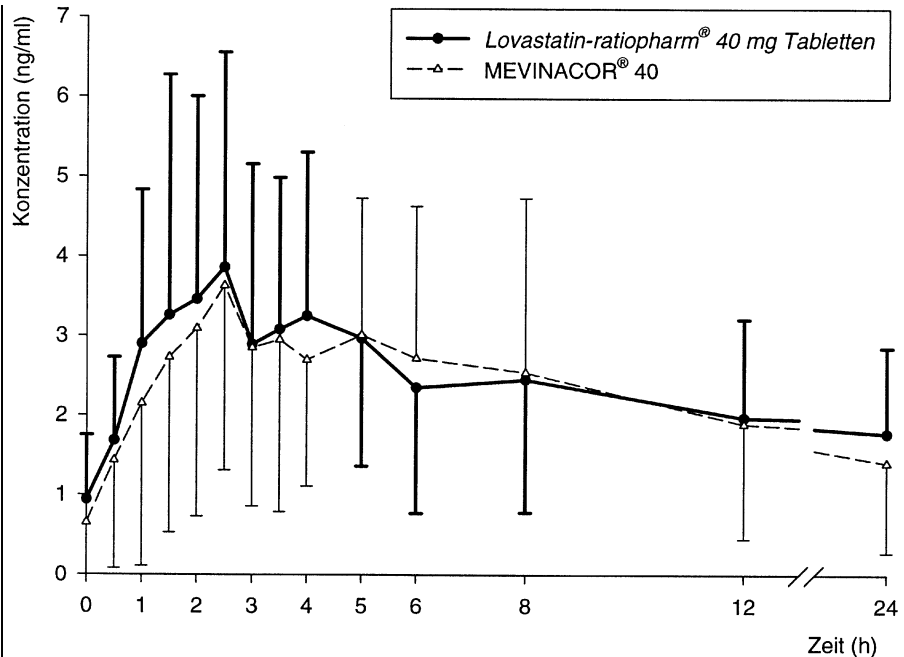
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 107,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu MEVINACOR® 40.



Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Lovastatin-Hydroxysäure nach Gabe von 1 Tablette **Lovastatin-ratiopharm® 40 mg Tabletten** bzw. MEVINACOR® 40 im steady state.