



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOVASTATINA DOC 10 mg compresse
LOVASTATINA DOC 20 mg compresse
LOVASTATINA DOC 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10 mg, 20 mg o 40 mg di lovastatina.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda, biconvessa, di colore bianco giallastro

Le compresse da 10 mg hanno un diametro di circa 5 mm.

Le compresse da 20 mg presentano una linea di incisione su un lato e "20" inciso sull'altro lato, hanno un diametro di circa 7 mm.

Le compresse da 40 mg presentano una linea di incisione su un lato e "40" inciso sull'altro lato, hanno un diametro di circa 9 mm.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione dei livelli elevati di colesterolo totale e colesterolo LDL nel plasma, in aggiunta alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria quando i cambiamenti dietetici o altri trattamenti non farmacologici isolati non hanno portato a risultati soddisfacenti.

Riduzione del livello di colesterolo nel plasma in caso di ipercolesterolemia combinata e ipertrigliceridemia, quando il livello di colesterolo plasmatico è un problema grave.

Rallentare la progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con cardiopatia coronarica e colesterolo totale sierico superiore a 220 mg/dl (5,7 mmol/l).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento, deve essere esclusa qualsiasi causa di ipercolesterolemia secondaria.

Prima di assumere lovastatina è consigliabile seguire una dieta standard per abbassare il colesterolo che può essere mantenuta per tutto il trattamento.

Posologia

Ipercolesterolemia

La dose iniziale è generalmente di 20 mg al giorno, somministrata in dose singola con il pasto serale.

Nei pazienti con ipercolesterolemia da lieve a moderata, il trattamento può essere iniziato a 10 mg/die di lovastatina.

È stato dimostrato che singole dosi giornaliere somministrate con il pasto serale siano più efficaci della stessa dose somministrata a colazione, probabilmente perché la sintesi del colesterolo avviene principalmente durante la notte. Qualsiasi aggiustamento della dose deve essere effettuato ad intervalli di almeno quattro settimane.

La dose massima giornaliera che può essere somministrata è di 80 mg in una singola dose o divisa in due dosi da assumere a colazione e a cena. Due dosi giornaliere sembrano essere più efficaci di una singola dose giornaliera.

La dose di lovastatina deve essere ridotta se i livelli di colesterolo LDL scendono al di sotto di 75 mg/dl (1,9 mmol/l) o se la concentrazione di colesterolo totale nel siero scende al di sotto di 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Aterosclerosi coronarica

Negli studi in cui la lovastatina è stata utilizzata nel trattamento dell'aterosclerosi coronarica con o senza terapia concomitante, le dosi utilizzate sono state da 20 a 80 mg al giorno, somministrate in dosi singole o frazionate. In

entrambi gli studi nei quali la lovastatina è stata utilizzata da sola, la dose è stata ridotta quando la concentrazione di colesterolo plasmatico totale è scesa al di sotto di 110 mg/dl (2,85 mmol/l) o quando il colesterolo LDL è sceso a valori inferiori a 80 mg/dl (2,1 mmol/l) rispettivamente.

Terapia concomitante

La lovastatina è efficace da sola o in combinazione con sequestranti biliari.

Nei pazienti che assumono contemporaneamente ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, altri fibrati o dosi ipolipemizzanti di niacina (≥ 1 g/die), la dose di lovastatina non deve generalmente superare i 20 mg/die. Per i pazienti che assumono amiodarone o verapamil contemporaneamente a lovastatina, la dose di lovastatina non deve superare i 40 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Danno renale

Poiché lovastatina non va incontro ad una significativa escrezione renale, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con un'insufficienza renale moderata.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance di creatinina inferiore o uguale a 30 ml/min) dosaggi superiori a 20 mg/die devono essere attentamente valutati e, se necessario, il trattamento deve essere iniziato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di lovastatina nei bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

LOVASTATINA DOC è somministrata per via orale in dose singola con il pasto serale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche;
- colestasi;
- miopatia;
- somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4, per es. itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone (vedere paragrafo 4.5);
- gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- alcolismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

La lovastatina, come altri inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi) può causare occasionalmente miopatia, che si manifesta con dolori muscolari, dolorabilità o debolezza e con aumento dei livelli di creatin-chinasi (CK) superiore a 5 volte il limite superiore della norma (LSN).

La miopatia talvolta si manifesta come rhabdmiolisi con o senza blocco renale acuto secondario a mioglobinuria, raramente con esito fatale. Il rischio di miopatia è aumentato dagli alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Come per altri inibitori HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rhabdmiolisi è correlato alla dose. In uno studio clinico in cui i pazienti sono stati attentamente monitorati ed alcuni farmaci interagenti sono stati esclusi, si è verificato un singolo caso di miopatia su 4.933 pazienti randomizzati con lovastatina 20-40 mg al giorno per 48 settimane e 4 casi su 1649 pazienti randomizzati con 80 mg al giorno.

La prevalenza e la gravità della miopatia aumenta quando l'inibitore della HMG-CoA reduttasi viene somministrato in concomitanza con medicinali che causano miopatia quali fibrati e niacina.

La co-somministrazione di lovastatina e gemfibrozil deve essere evitata a causa di interazioni farmacocinetiche (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di lovastatina con altri fibrati o niacina deve essere limitata ai pazienti con iperlipidemia combinata grave e ad alto rischio cardiovascolare.

Come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la lovastatina viene metabolizzata dall'isoenzima 3A4 del citocromo P 450 (CYP3 A4). Alcune sostanze con un significativo effetto inibitorio su questa via metabolica a dosi terapeutiche possono determinare un aumento dei livelli plasmatici di lovastatina ed aumentare il rischio di miopatia. Queste sostanze comprendono immunosoppressori (compresa la ciclosporina), mibefradil (un calcio antagonista come il tetralolo), agenti antifungini azolici quali itraconazolo e ketoconazolo, antibiotici macrolidici quali eritromicina e claritromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, verapamil e l'antidepressivo nefazodone. La frequenza della rhabdmiolisi aumenta quando l'amiodarone viene somministrato in concomitanza con l'inibitore della riduttasi HMG-CoA lovastatina.

Poiché esiste una chiara correlazione tra l'aumento della concentrazione plasmatica dei metaboliti attivi di lovastatina e l'insorgenza di miopatia, i pazienti trattati con immunosoppressori non devono superare la dose giornaliera di 20 mg

(vedere paragrafo 4.2). Se si riscontra un significativo aumento dei livelli di creatina chinasi $> 5x$ LSN, o se la miopatia viene diagnosticata o sospettata, il trattamento con lovastatina deve essere interrotto.

Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi ed i medicinali antifungini che sono derivati azolici inibiscono la sintesi del colesterolo in punti differenti della via di sintesi. I pazienti che ricevono un trattamento con ciclosporina devono sospendere la lovastatina qualora sia necessario un trattamento fungicida sistemico con un derivato azolico. I pazienti che stanno assumendo ciclosporina devono essere strettamente monitorati qualora necessitino di un trattamento sistemico con un derivato azolico antifungino.

La dose di lovastatina non deve superare i 20 mg/die in pazienti che sono trattati contemporaneamente con danazolo, gemfibrozil, altri fibrati o dosi ipolipemizzanti (\geq mg/die) di niacina. L'uso concomitante di lovastatina e gemfibrozil deve essere evitato a meno che non sia probabile che i benefici attesi nel cambiamento dei livelli lipidici prevalgano sul maggiore rischio associato a questa combinazione di medicinali.

I benefici del trattamento con lovastatina in pazienti che assumono altri fibrati, niacina, ciclosporina o danazolo devono essere attentamente considerati per quanto riguarda l'aumento del rischio associato all'uso di questa combinazione di farmaci.

L'uso combinato di lovastatina a dosi superiori a 40 mg al giorno con amiodarone o verapamil deve essere evitato a meno che il beneficio clinico non prevalga sul maggior rischio di miopatia.

Misurazione della creatinichinasi (CK)

La creatinichinasi (CK) non deve essere misurata dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa rendere complessa l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($>5x$ LSN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con lovastatina o ai quali venga aumentata la dose devono essere avvertiti del rischio di miopatia ed invitati a segnalare tempestivamente qualsiasi dolore muscolare, dolorabilità o debolezza inspiegabile.

Si deve usare cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Per stabilire un valore basale di riferimento, prima di iniziare un trattamento è necessario la misurazione del livello di CK nelle seguenti situazioni:

- danno renale;
- ipertiroidismo non curato;
- storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie;
- storia pregressa di tossicità muscolare con altre statine o fibrati;
- abuso di alcol;

Nella popolazione anziana (di età superiore a 70 anni), è necessario prendere in considerazione queste misure, tenendo conto della presenza di altri fattori predisponenti alla rabdomiolisi.

In questi casi il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico.

Se un paziente ha precedentemente manifestato disturbi muscolari durante il trattamento con un fibrato o una statina, il trattamento con un diverso membro della classe deve essere iniziato solo con cautela.

Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($>5x$ LSN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se si verificano dolore muscolare, debolezza o crampi mentre un paziente sta ricevendo un trattamento con una statina, i suoi livelli di CK devono essere misurati. Se, in assenza di una intensa attività fisica, questi livelli vengono rilevati significativamente elevati ($>5x$ LSN), il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CK sono $\leq 5x$ LSN, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Se si sospetta la miopatia per qualsiasi altra ragione, il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK tornano alla normalità, la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa possono essere considerate alla dose più bassa e con un attento monitoraggio.

La terapia con lovastatina deve essere temporaneamente interrotta alcuni giorni prima di essere sottoposti ad intervento chirurgico o ad altro intervento medico invasivo.

Effetti a carico del fegato

Negli studi clinici iniziali, in alcuni pazienti si sono verificati aumenti significativi (fino a $3x$ l'LSN) delle transaminasi, insorti di solito da 3 a 12 mesi dopo l'inizio della terapia con lovastatina. Non vi è stata alcuna evidenza di ipersensibilità. Una biopsia epatica è stata eseguita in uno di questi pazienti ed ha mostrato una lieve epatite focalizzata. Alcuni di questi pazienti presentavano anomalie nei test della funzionalità epatica prima del trattamento con lovastatina e/o consumavano notevoli quantità di alcol. Nei pazienti in cui il farmaco è stato sospeso o interrotto a causa dell'aumento nei livelli di transaminasi, compreso il paziente sottoposto a biopsia epatica, i livelli delle transaminasi sono diminuiti

lentamente fino ai livelli pre-trattamento.

In uno studio di 48 settimane eseguito su 8.245 pazienti, l'incidenza di aumenti significativi (più di 3x l'LSN) delle transaminasi sieriche in test successivi è stata dello 0,1% per il placebo, dello 0,1% a 20 mg/die, dello 0,9% a 40 mg/die e 1,5% a 80 mg/die nei pazienti trattati con lovastatina.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento nei pazienti con storia pregressa di malattia epatica o quando diversamente indicato clinicamente. Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con 40 mg o più al giorno e successivamente se clinicamente indicato

Se il livello delle transaminasi sieriche sale a più di tre volte l'ULN, il rischio potenziale di continuare la terapia con lovastatina deve essere valutato rispetto ai benefici previsti. Analisi delle transaminasi devono essere ripetute tempestivamente: se questi aumenti sono persistenti o progressivi, il trattamento deve essere sospeso.

Lovastatina deve essere usata con cautela nei pazienti con storia pregressa di malattia epatica. Una malattia epatica in fase attiva è una controindicazione all'uso di lovastatina (vedere paragrafo 4.3).

Esami oftalmologici

In assenza di qualsiasi terapia farmacologica, si prevede, a causa dell'invecchiamento, un aumento della prevalenza delle opacità del cristallino. I dati a lungo termine derivati da studi clinici non indicano un effetto indesiderato della lovastatina a carico del cristallino.

Ipercolesterolemia Familiare Omozigote

La lovastatina è meno efficace nei pazienti affetti da rara ipercolesterolemia familiare omozigote, probabilmente perché questi pazienti mancano di recettori LDL funzionali. Nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, la lovastatina sembra aumentare con maggiore frequenza i livelli delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8).

Ipertrigliceridemia

La lovastatina possiede un effetto solo moderato nell'abbassamento del livello di trigliceridi e non è indicata quando l'ipertrigliceridemia è la patologia di maggiore rilevanza (per esempio iperlipidemia di Tipi I, IV e V).

Antagonisti della vitamina K

Esiste il rischio di un maggiore effetto degli antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.5 - Derivati della cumarina).

Pazienti con insufficienza renale

La lovastatina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance di creatinina inferiore o uguale a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.2).

Ipercolesterolemia secondaria

In caso di ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, è necessario trattare prima la malattia di base.

Malattia interstiziale polmonare

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa patologia si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia interstiziale polmonare, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentino la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possano indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso ad una terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico sia a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Vi sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale persistente ed elevata creatininchinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con la statina.

Altri:

LOVASTATINA DOC contiene lattosio monoidrato

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con CYP3A4

La lovastatina non possiede attività inibitoria sul CYP3A4; pertanto non si ritiene che possa influire sulle concentrazioni plasmatiche di altri farmaci metabolizzati dal CYP3A4. Tuttavia, la lovastatina è un substrato di P450 3A4. Durante il trattamento con lovastatina, i potenti inibitori del citocromo P450 3A4 possono aumentare il rischio di miopatia e rhabdmiolisi aumentando l'attività inibitoria dell'inibitore dell'HMG-CoA reduttasi nel plasma. Tali inibitori includono, per

esempio, itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi e nefazodone (vedere paragrafo 4.4).

La combinazione di questi potenti inibitori del CYP3A4 è pertanto controindicata.

Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi e nefazodone non può essere evitato, il trattamento con lovastatina deve essere interrotto durante il periodo di trattamento.

Interazioni con farmaci ipolipemizzanti che possono causare miopatia se somministrati da soli

Il rischio di miopatia inclusa rhabdomiolisi aumenta con la somministrazione dei seguenti medicinali ipolipemizzanti, che non sono potenti inibitori del CYP3A4, ma che possono causare miopatia se somministrati da soli (vedere paragrafo 4.4):

- Gemfibrozil
- Altri fibrati
- Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/giorno).

Ciclosporina

Il rischio di miopatia/rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di ciclosporina, in particolare con dosi più elevate di lovastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La dose di lovastatina non deve superare i 20 mg al giorno in pazienti che assumono trattamenti concomitanti con ciclosporina. Sebbene il meccanismo non sia stato completamente chiarito, la ciclosporina aumenta l'AUC dell'acido lovastatina, probabilmente in parte a causa dell'inibizione del CYP3A4.

Danazolo

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con dosi più elevate di lovastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Amiodarone e verapamil

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumenta quando amiodarone o verapamil sono somministrati in concomitanza con dosi più elevate di un membro strettamente correlato alla classe degli inibitori della reduttasi HMG-CoA (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La dose di lovastatina non deve superare i 40 mg al giorno in pazienti che ricevono trattamenti concomitanti con amiodarone o verapamil a meno che il beneficio clinico non prevalga probabilmente sul maggior rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo contiene uno o più ingredienti che inibiscono il CYP 3A4 e possono quindi aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP 3A4. Quantità molto elevate di succo di pompelmo (più di un litro al giorno) aumentano significativamente l'attività inibitoria dell'HMG-CoA reduttasi durante la terapia con lovastatina e pertanto tali quantità devono essere evitate.

Derivati cumarinici

Quando la lovastatina e i derivati cumarinici vengono assunti contemporaneamente, in alcuni pazienti il tempo di protrombina può essere prolungato. Nei pazienti in terapia anticoagulante, il tempo di protrombina deve essere controllato prima di iniziare la terapia con lovastatina e, durante le prime fasi della terapia, abbastanza frequentemente per garantire che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina.

Dopo stabilizzazione del tempo di protrombina, i controlli possono essere eseguiti con la frequenza abitualmente raccomandata per i pazienti sottoposti a terapia con cumarinici. Se la dose di lovastatina viene modificata, è necessario ripetere le stesse procedure. La terapia con lovastatina non è stata associata a sanguinamento o alterazioni del tempo di protrombina in pazienti che non hanno ricevuto terapia anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di LOVASTATINA DOC è controindicato durante la gravidanza.

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con lovastatina in donne in gravidanza. Sono state riportate rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito dell'esposizione intrauterina agli inibitori della reduttasi HMG-CoA. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte, durante il primo trimestre, alla lovastatina o ad un altro inibitore strettamente correlato della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza delle anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Il numero di gravidanze analizzate è stato statisticamente sufficiente per escludere un aumento di 2,5 volte o più delle anomalie congenite rispetto all'incidenza basale.

L'aterosclerosi è un processo cronico e l'interruzione ordinaria dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza deve avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria. Inoltre, il colesterolo ed altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono componenti importanti dello sviluppo fetale, tra cui lo sviluppo della sintesi steroidea e la formazione delle membrane cellulari. Poiché gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, come, ad esempio, la lovastatina, riducono la sintesi del colesterolo e probabilmente la sintesi di altri prodotti della biosintesi del colesterolo, la lovastatina è controindicata in gravidanza. Lovastatina deve essere usata nelle donne in età fertile solo se è estremamente improbabile che possano avere una gravidanza. Se una paziente in trattamento con lovastatina rimane incinta, il trattamento deve essere interrotto e la donna informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se la lovastatina sia escreta nel latte materno. Tuttavia, poiché molti medicinali vengono escreti nel latte

materno e poiché esiste un potenziale rischio di effetti collaterali gravi, le donne che assumono la lovastatina non devono allattare al seno i loro bambini (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

LOVASTATINA DOC non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, durante la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari, è necessario tenere presente che durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati rari casi di capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come segue:
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità, che comprendono uno o più dei seguenti effetti indesiderati: anafilassi, angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia emolitica, anticorpi anti-nucleo positivi (ANA), velocità di sedimentazione aumentata, artrite, artralgia, orticaria, astenia, fotosensibilità, febbre, vampate, brividi, dispnea e malessere.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: anoressia

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia, difficoltà a dormire

Raro: disturbi psicologici inclusa ansia

Non nota: perdita di memoria, depressione, incubi.

Patologie del sistema nervoso

Comune: vertigini, cefalea, parestesia, neuropatia periferica.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi visivi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Comune: flatulenza, diarrea, stitichezza, nausea, dispepsia, dolori addominali, vomito.

Non comune: secchezza delle fauci, disturbi del gusto.

Raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: ittero colestatico, epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea

Non comune: prurito

Raro: eritema multiforme compresa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, perdita di capelli.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari, mialgia

Raro: miopatia, rabdomiolisi.

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: stanchezza.

Esami diagnostici

Raro: aumento della concentrazione delle transaminasi sieriche (> 3 volte il limite superiore normale), aumento della fosfatasi alcalina e bilirubina, aumento del livello di creatin chinasi a causa di una frazione CK di origine non cardiaca.

Diabete mellito

La frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in

quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile raccomandare alcun trattamento specifico fino a quando non sia stata ottenuta ulteriore esperienza per quanto riguarda il sovradosaggio di lovastatina. Devono essere adottate le normali misure e monitorata la funzionalità epatica.

Non esistono dati relativi alla rimozione di lovastatina e dei suoi metaboliti nel sangue umano mediante dialisi.

Cinque volontari sani hanno ricevuto fino a 200 mg di lovastatina in dose singola senza effetti collaterali clinicamente significativi. Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio accidentale. Nessuno dei pazienti ha avuto sintomi specifici e tutti hanno recuperato senza conseguenze. La dose più alta era da 5 a 6 g.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema cardiovascolare. Agenti modificanti i lipidi, inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA02

La lovastatina è la forma lattonica inattiva del corrispondente idrossiacido aperto, che inibisce efficacemente la sintesi endogena del colesterolo; riducendo anche il colesterolo plasmatico.

Dopo assorbimento dal tratto gastrointestinale, la lovastatina viene rapidamente idrolizzata all'idrossiacido aperto, che inibisce competitivamente la 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA), un enzima che funge da catalizzatore nella conversione di HMG-CoA in mevalonato. Di conseguenza, la lovastatina riduce le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale, LDL e VLDL. Inoltre, la lovastatina aumenta moderatamente la concentrazione di colesterolo HDL e abbassa il livello plasmatico dei trigliceridi plasmatici.

Poiché la conversione di HMG-CoA in mevalonato avviene precocemente nella catena di biosintesi del colesterolo, non ci si aspetterebbe che il trattamento con lovastatina causi l'accumulo di steroidi potenzialmente tossici. Inoltre, HMG-CoA viene rapidamente convertito in acetil-CoA, che è coinvolto in svariati processi biosintetici.

Nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria, in cui la sola terapia dietetica non è risultata sufficiente, la lovastatina abbassa efficacemente il colesterolo plasmatico totale e l'LDL in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote e ipercolesterolemia non familiare e nei casi di iperlipidemia mista quando il problema principale è l'alto livello di colesterolo.

Una risposta significativa è osservabile dopo due settimane di terapia e l'effetto massimo si ottiene dopo 4-6 settimane. La risposta si mantiene con il proseguimento della terapia. Quando il trattamento con lovastatina viene interrotto, i livelli plasmatici di colesterolo totale ritornano ai livelli pre-trattamento.

La lovastatina è stata utilizzata nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria in pazienti con diabete giovanile non complicato (tipo 1) o diabetici adulti (tipo 2) con un buon equilibrio terapeutico. La riduzione dei lipidi sierici è risultata simile in questi pazienti rispetto ai pazienti non diabetici.

Il controllo del glucosio non è stato influenzato negativamente.

L'effetto del trattamento con lovastatina sull'aterosclerosi coronarica è stato investigato in tre studi randomizzati, controllati verso placebo, in doppio cieco, della durata di 2-2,5 anni in pazienti con diagnosi di aterosclerosi coronarica confermata mediante angiografia coronarica computerizzata (QCA).

In uno studio che ha coinvolto 331 pazienti con colesterolo sierico nell'intervallo 220-300 mg/dl (5,70-7,77 mmol/l), la lovastatina somministrata a una dose giornaliera di 20-80 mg ha ritardato significativamente il progredire delle lesioni e ridotto il numero di pazienti che hanno sviluppato nuove lesioni.

In uno studio su 270 pazienti con colesterolo totale sierico 190-295 mg/dl (4,92-7,64 mmol/l), la lovastatina somministrata a dosi di 40 mg due volte al giorno ha ritardato significativamente la progressione della malattia. Inoltre, nel gruppo trattato con lovastatina, il numero di pazienti che hanno avuto una regressione delle lesioni è risultato doppio rispetto al gruppo placebo.

In uno studio che comprendeva 98 pazienti (livelli di apolipoproteina B \geq 125 mg/dl e colesterolo totale medio di 270 mg/dl - 6,99 mmol/l), la lovastatina, somministrata insieme a colestipolo, ha ridotto significativamente la progressione delle lesioni coronariche ed aumentato la regressione delle lesioni.

L'effetto della lovastatina sull'aterosclerosi nelle arterie carotidi è stato studiato in 919 pazienti con lesioni precoci ed arterie carotidi asintomatiche (studio ACAPS). Il livello di colesterolo totale nel sangue dei pazienti era in media di 235 mg/dl (6,1 mmol/l) e i pazienti non presentavano segni di malattia coronarica. La somministrazione di lovastatina 10-40 mg/die ha causato una regressione significativa delle lesioni carotidiche rispetto al placebo. Nel gruppo lovastatina il numero di pazienti che hanno presentato seri problemi cardiovascolari è stato ridotto del 64% rispetto al placebo. Inoltre, nel gruppo trattato con lovastatina, la mortalità per qualsiasi causa era ridotta dell'88% rispetto al placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La lovastatina è un derivato del lattone che viene rapidamente idrolizzato nel corpo nel corrispondente beta-idrossiacido, un efficace inibitore della HMG-CoA reduttasi.

Assorbimento

Negli esperimenti condotti su animali (somministrazione orale), la lovastatina ha mostrato un'elevata selettività epatica, con concentrazioni molto più elevate riscontrate in tale sede rispetto ad altri tessuti. Secondo gli studi condotti nei cani, la quantità di farmaco assorbito nella circolazione sistemica è limitata da un esteso metabolismo di primo passaggio che si verifica nel fegato, l'azione farmacologica target primaria con la quale i metaboliti vengono escreti nella bile. In uno studio a dose singola condotto in quattro pazienti con ipercolesterolemia, si è stimato che meno del 5% della dose di lovastatina somministrata per via orale finisce in forma attiva nella circolazione sistemica.

In questi studi, sia la concentrazione di inibitore dell'HMG-CoA reduttasi attivo sia la concentrazione totale di inibitori nel plasma hanno raggiunto un picco nel range di 2-4 ore dopo la somministrazione del farmaco. Le concentrazioni plasmatiche lineari sono state osservate fino ad un dosaggio di 120 mg di lovastatina.

Quando il farmaco è stato somministrato una volta al giorno, la concentrazione plasmatica totale di inibitore ha raggiunto lo stato stazionario nel secondo o all'inizio del terzo giorno di trattamento e questa concentrazione totale era in media circa 1,5 volte la concentrazione totale riscontrata dopo una singola dose. Quando la lovastatina è stata somministrata a digiuno, sia la concentrazione di inibitore attivo sia la concentrazione totale di inibitori nel plasma erano in media due terzi del livello riscontrato quando la lovastatina è stata somministrata immediatamente dopo un pasto normale.

Distribuzione

Nel sangue umano, il legame con le proteine plasmatiche, sia della lovastatina sia del suo metabolita β -idrossiacido, è superiore al 95%. In studi su animali è stato riscontrato che la lovastatina attraversa la barriera emato-encefalica e la placenta.

Biotrasformazione

I principali metaboliti attivi della lovastatina nel plasma umano sono il β -idrossiacido della lovastatina e i derivati 6'-idrossi, 6'-idrossimetile e 6'-ossometilene.

Eliminazione

Negli studi condotti nell'uomo, il 10% di una dose di lovastatina somministrata è stata escreta nelle urine e l'83% nelle feci.

La quantità escreta nelle feci include il medicinale escreto attraverso la bile e inizialmente assorbito dall'intestino ed il medicinale non assorbito totale.

In uno studio su pazienti con insufficienza renale acuta (clearance della creatinina di 10-30 ml/min), la concentrazione plasmatica dell'inibitore dopo somministrazione di una singola dose di lovastatina era approssimativamente due terzi maggiore della corrispondente concentrazione in individui sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione ripetuta di lovastatina in dosi elevate ha portato ad effetti tossici in varie specie animali, attribuibili ad una eccessiva azione farmacologica. I principali organi bersaglio sono stati il fegato ed il sistema nervoso centrale. In studi sui cani, la cataratta si è verificata in casi isolati dopo la somministrazione di lovastatina nel range di alte dosi; tuttavia, sulla base dei livelli di AUC sembra esserci un margine di sicurezza sufficientemente elevato in relazione alla dose terapeutica umana.

Nessuna prova di un potenziale genotossico è stata riscontrata in una serie di studi (in-vitro e in vivo) di tossicologia genetica.

È stata osservata un'aumentata incidenza di tumori dopo la somministrazione di lovastatina in studi a lungo termine su topi e ratti effettuati per rilevare un potenziale tumorigenico.

Specie	Esposizione relativa (rispetto alla terapia umana) sulla base dei livelli di AUC	Tumori osservati
Ratto	2-7	Carcinomi epatocellulari
Topo	1-2	Papillomi nell'epitelio squamoso (non ghiandolare) della mucosa gastrica*
Topo	3-4	Carcinomi e adenomi epatocellulari
Topo	4	Adenomi polmonari

*Nell'uomo la mucosa gastrica è costituita esclusivamente da epitelio ghiandolare.

Il significato di questi risultati per la terapia a lungo termine nell'uomo non è ancora chiaro.

In studi di tossicologia riproduttiva si sono verificate malformazioni scheletriche nei feti dopo la somministrazione di dosi elevate (800 mg/kg/die) a ratti e topi. Nei conigli non sono state osservate malformazioni nella prole con dosaggi fino a 15 mg/kg/die. La fertilità è stata influenzata nei cani a dosi fino a 20 mg/kg/die, ma uno studio sulla fertilità nei ratti si è rivelato negativo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Butilidrossianisolo
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Amido di mais
Giallo di chinolina (E104)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 30 compresse in blister di alluminio duro/opaco e PVC bianco.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046720013 - 10 mg compresse - 30 compresse in blister PVC/Al

046720025 - 20 mg compresse - 30 compresse in blister PVC/Al

046720037 - 40 mg compresse - 30 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2019