

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



1. Bezeichnung der Arzneimittel

Lovabeta 10 mg Tabletten
Lovabeta 20 mg Tabletten
Lovabeta 40 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lovabeta 10 mg:
 1 Tablette enthält 10 mg Lovastatin.

Lovabeta 20 mg:
 1 Tablette enthält 20 mg Lovastatin.

Lovabeta 40 mg:
 1 Tablette enthält 40 mg Lovastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Lovabeta 10 mg:
 Hellorange, achteckige Tabletten mit einseitiger Prägung L10 und beidseitiger Bruchkerbe (Durchmesser: ca. 5,9–6,4 mm). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lovabeta 20 mg:
 Hellblaue, achteckige Tabletten mit einseitiger Prägung L20 und beidseitiger Bruchkerbe (Durchmesser: ca. 7,9–8,4 mm). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lovabeta 40 mg:
 Hellgrüne, achteckige Tabletten mit einseitiger Prägung L40 und beidseitiger Bruchkerbe (Durchmesser: ca. 7,9–8,4 mm). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungs- umstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten.

Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht.

Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät.

Für die Hyperlipidämien Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn mit Lovastatin sollten geeignete diätetische Maßnahmen zur Senkung erhöhter Cholesterinspiegel ergriffen werden. Das Diätschema sollte auch während der Behandlung mit Lovabeta fortgesetzt werden.

Dosierung

Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt täglich 20 mg Lovastatin mit dem Abendessen. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypercholesterinämie können mit einer Anfangsdosierung von 10 mg Lovastatin behandelt werden.

Falls erforderlich sollten Anpassungen der Dosierung anhand der Plasma-Cholesterinkonzentrationen bis zu einer Höchstdosis von 80 mg Lovastatin pro Tag in Intervallen von mindestens 4 Wochen erfolgen, wobei Lovastatin als Einzeldosis oder als zwei halbe Dosen zum Frühstück und zum Abendessen eingenommen werden kann. Geteilte Dosen (d. h. zweimal täglich) sind in der Regel etwas wirksamer als eine einzelne Tagesdosis.

Die Dosierung sollte reduziert werden bei Absinken des LDL-Cholesterinspiegels unter 75 mg/dl (1,94 mmol/l) oder des Gesamt-Cholesterinspiegels unter 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Koronararteriosklerose

In Studien zur Koronararteriosklerose, in denen Lovastatin mit oder ohne Begleittherapie eingesetzt wurde, wurden Dosierungen von 20 mg bis 80 mg täglich verwendet, die als Einzeldosis oder in geteilten Dosen verabreicht wurden. In den beiden Studien, in denen Lovastatin allein verwendet wurde, wurde die Dosis reduziert, wenn der Gesamt-Cholesterinspiegel im Plasma auf unter 110 mg/dl (2,85 mmol/l) bzw. das LDL-Cholesterin unter 80 mg/dl (2,1 mmol/l) gesunken war.

Kombinationstherapie

Lovastatin ist allein oder in Kombination mit Gallensäuren-Ionenaustauschern (z. B. Colestyramin oder Colestipol) wirksam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil, anderen Fibraten oder lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin sollte eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron oder Verapamil sollte eine Dosis von 40 mg Lovastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse und Abschnitt 4.5).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich, da Lovastatin nur in geringem Ausmaß renal eliminiert wird.

Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), sollte die Entscheidung zur Therapie mit höheren Dosierungen als 20 mg Lovastatin pro Tag sorgfältig abgewogen werden; sofern sie als notwendig erachtet wird, ist sie mit Vorsicht durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse und Abschnitt 5.1).

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern wurde nicht untersucht. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, aber es kann keine Empfehlung zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Lovabeta soll unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit mit der Mahlzeit eingenommen werden.

In kontrollierten Versuchen war eine zum Abendessen eingenommene Tagesdosis wirksamer als die morgendliche Gabe; die erhöhte Wirkung der abendlichen Dosis wird darauf zurückgeführt, dass die Cholesterinbiosynthese vorwiegend in der Nacht stattfindet.

Dauer der Anwendung

Bei unzureichendem Erfolg einer Diät und anderer nicht pharmakologischer Maßnahmen erfordert eine primäre Hypercholesterinämie in der Regel eine Lovastatin-Langzeittherapie.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

Diabetes mellitus

Es konnte gezeigt werden, dass Lovastatin bei Patienten mit unkompliziertem, gut eingestelltem Diabetes mellitus (Typ I und II)

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



und einer primären Hypercholesterinämie wirksam ist. Die Reduktion der Lipidspiegel im Plasma war vergleichbar mit der bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Der Glukosestoffwechsel wurde nicht negativ beeinflusst.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Lebererkrankung oder persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unklarer Genese
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, 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 ausgeprägten Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Lovastatin mit den folgenden Arzneimitteln erhöht: Potente Inhibitoren von CYP3A4, z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon; insbesondere bei hohen Dosen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5, CYP3A4-Wechselwirkungen; Abschnitte 5.1 und 5.2).

Lipidsenker, die bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen können: Gemfibrozil, andere Fibrate oder lipidsenkende Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin, insbesondere mit hohen Dosen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können).

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy – IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und

erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Andere Arzneimittel

Ciclosporin oder Danazol, insbesondere bei hohen Dosen von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5, Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen; Abschnitte 5.1 und 5.2).

Amiodaron oder Verapamil

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Amiodaron oder Verapamil in Kombination mit höheren Dosen eines nahe verwandten HMG-CoA-Reduktase-Hemmers gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5, Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen).

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie kann durch die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und einem nahe verwandten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse, Abschnitte 5.1 und 5.2).

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 einziger 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.

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 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 eine 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 Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. 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 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.

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, 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.

Daher:

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

Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Lovastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen in therapeutischen Dosen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen einer kombinierten Behandlung überwiegt das erhöhte Risiko.

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



2. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil, anderen Fibraten oder lipidsenkenden Dosen von Niacin (≥ 1 g/Tag), sollte eine Dosis von 20 mg Lovastatin pro Tag nicht überschritten werden. Die kombinierte Anwendung von Lovastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, sofern der Nutzen einer weiteren Senkung des Lipidspiegels das erhöhte Risiko dieser Arzneimittelkombination nicht überwiegt. Der Nutzen der Anwendung von Lovastatin bei Patienten, die andere Fibrate, Niacin, Ciclosporin oder Danazol erhalten, sollte sorgfältig gegen das Risiko dieser Arzneimittelkombinationen abgewogen werden. Die zusätzliche Gabe von Fibraten oder Niacin zu Lovastatin führt im Allgemeinen nur zu einer geringen zusätzlichen Senkung von LDL-C, aber es kann eine weitere Senkung von Triglyceriden und ein weiterer Anstieg von HDL-C erreicht werden. Kombinationen von Fibraten oder Niacin mit niedrigen Dosen von Lovastatin wurden in kleinen klinischen Studien zur Kurzzeitanwendung und sorgfältiger Überwachung, ohne Auftreten einer Myopathie angewendet.
3. Die Dosis von Lovastatin sollte bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron oder Verapamil erhalten, 40 mg/Tag nicht überschreiten. Die Kombination von Lovastatin in höheren Dosen als 40 mg pro Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt.
4. Patienten unter Fusidinsäure und Lovastatin sollten engmaschig überwacht werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Lovastatin kann in Betracht gezogen werden.
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 zu melden. Die Lovastatin-Therapie sollte sofort abgesetzt werden, wenn eine Myopathie diagnostiziert oder vermutet wird.
 Das Vorhandensein dieser Symptome und/oder ein CK-Spiegel über dem Zehnfachen des oberen Normwertes zeigt eine Myopathie an. In den meisten Fällen, bei denen die Behandlung sofort beendet wurde, verschwand die muskuläre Symptomatik und die CK-Werte gingen auf den Ausgangswert zurück. Periodische CK Bestimmungen können bei Patienten zu Beginn der Therapie mit Lovastatin oder bei Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden, aber es gibt keine Sicherheit, dass eine solche Überwachung eine Myopathie verhindern kann.

6. Viele der Patienten, die unter der Therapie mit Lovastatin eine Rhabdomyolyse entwickelt haben, hatten Komplikationen in der Krankengeschichte, einschließlich Niereninsuffizienz in der Regel als Folge eines langjährigen Diabetes mellitus. Solche Patienten bedürfen einer engeren Überwachung. 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.

Auswirkungen auf die Leberfunktion

In den ersten klinischen Studien trat bei einigen wenigen Patienten ein ausgeprägter Anstieg der Serum-Transaminasen (über das 3-Fache des oberen Normalwerts) auf (gewöhnlich 3–12 Monate nach Beginn der Therapie), jedoch ohne Entwicklung einer Gelbsucht oder anderen klinischen Zeichen oder Symptomen. Es gab keine Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion. Bei einem dieser Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine leicht fokale Hepatitis zeigte. Einige dieser Patienten wiesen bereits vor der Therapie mit Lovastatin abnorme Leberfunktionswerte auf und/oder konsumierten beträchtliche Mengen Alkohol. Bei denjenigen Patienten, bei denen die Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte abgebrochen oder unterbrochen wurde (der Patient eingeschlossen, bei dem die Leberbiopsie durchgeführt wurde), fielen die Transaminasenwerte danach langsam auf die Ausgangswerte ab.

In der 48-Wochen-EXCEL-Studie an 8.245 Patienten zeigten sich bei aufeinander folgenden Kontrollen für Serum-Transaminasenanstiege über den 3-Fachen oberen Normwert folgende Inzidenzen: unter Placebo 0,1 %, bei 20 mg Lovastatin/Tag 0,1 %, bei 40 mg Lovastatin/Tag 0,9 % sowie bei 80 mg Lovastatin/Tag 1,5 % (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Therapie bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese empfohlen sowie wenn klinisch aus anderen Gründen angezeigt. Es wird empfohlen, die Leberfunktion bei allen Patienten vor Verordnung einer Dosis von 40 mg Lovastatin pro Tag oder mehr und im weiteren Verlauf, wenn klinisch angezeigt, zu kontrollieren.

Bei Anstieg der Serum-Transaminasen über den 3-Fachen oberen Normwert soll das potenzielle Risiko einer Fortsetzung der Therapie mit Lovastatin gegen die zu erwartenden Vorteile abgewogen werden. Die Transaminasenbestimmungen sollten umgehend wiederholt werden; bei Persistenz oder Progredienz der Abweichungen sollte das Medikament abgesetzt werden.

Wie bei anderen Lipidsenkern traten nach Gabe von Lovastatin mäßige Erhöhungen der Transaminasenwerte auf (auf weniger als den 3-Fachen oberen Normwert) (siehe Abschnitt 4.8). Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Lovastatin auf, waren gewöhnlich vorübergehend und nicht von körperlichen Symptomen begleitet. Eine Unterbrechung der Therapie war nicht erforderlich.

Seit der Markteinführung wurde bei Patienten, die Statine, einschließlich Lovastatin einnahmen, selten über Leberversagen, zum Teil mit tödlichem Ausgang, berichtet. Wenn während der Behandlung mit Lovastatin schwere Leberschäden mit klinischen Symptomen und/oder Hyperbilirubinämie oder Gelbsucht auftreten, muss die Therapie unverzüglich beendet werden. Wenn keine alternative Ätiologie gefunden wird, darf Lovastatin nicht erneut angewendet werden.

Bei Patienten, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen oder Lebererkrankungen in der Anamnese haben, ist die Therapie mit Lovastatin besonders sorgfältig zu überwachen; eine aktive Lebererkrankung oder persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unklarer Genese sind eine Kontraindikation zur Anwendung von Lovastatin (siehe Abschnitt 4.3).

Augenuntersuchungen

Ein altersbedingter Anstieg in der Häufigkeit von Linsentrübungen ist auch ohne Medikamenteneinsatz zu erwarten. Langzeitdaten aus klinischen Studien geben keinen Hinweis, dass Lovastatin eine nachteilige Wirkung auf die menschliche Linse besitzt.

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.

Pädiatrische Patienten

In limitierten kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1) zeigten sich keine Auswirkungen auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung der männlichen Jugendlichen, sowie auf die Dauer des Menstruationszyklus der weiblichen Jugendlichen. Weibliche Jugendliche sollten angewiesen werden, während der Lovastatin-Therapie entsprechende Maßnahmen zur Kontrazeption anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Lovastatin wurde nicht bei präpubertierenden Kindern, prämenarchalen Mädchen und Patienten unter 10 Jahren untersucht.

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



Ältere Patienten

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie war die Wirksamkeit von Lovastatin herabgesetzt, möglicherweise weil bei diesen Patienten funktionsfähige LDL-Rezeptoren fehlen. Bei diesen homozygoten Patienten scheint Lovastatin außerdem häufiger zu einem Anstieg der Serum-Transaminasen zu führen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypertriglyceridämie

Die Triglyzerid-Konzentration wird durch Lovastatin nur mäßig gesenkt, so dass dessen Anwendung in Fällen von Hypertriglyceridämie als therapeutische Hauptindikation (Hyperlipidämie Typ I, IV und V) nicht indiziert ist.

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.

Erhöhungen des HbA1c- und des Fasten-Serumglukosespiegels wurden mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einschließlich Lovastatin berichtet.

Sonstige

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
CYP3A4-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 Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse und Abschnitte 5.1 und 5.2.

- Itraconazol*
- Ketoconazol*
- Erythromycin*
- Clarithromycin*
- Telithromycin*
- HIV-Protease-Inhibitoren*
- Nefazodon*

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

Das Risiko einer Myopathie ist auch durch die folgenden Lipidsenker erhöht, die keine potenten Inhibitoren von CYP3A4 sind, die aber bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können.

Siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse.

- Gemfibrozil*
- Andere Fibrate*
- Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag)*

Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen

Ciclosporin oder Danazol

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin oder Danazol, insbesondere mit höheren Lovastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse, Abschnitte 5.1 und 5.2).

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, Myopathie/Rhabdomyolyse).

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie kann durch die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und einem nahe verwandten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse, Abschnitte 5.1 und 5.2).

Andere Wechselwirkungen

Grapefruitsaft enthält einen oder mehr Bestandteile, die CYP3A4 hemmen und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden. Die Wirkung üblicher Mengen (ein 250 ml Glas täglich) ist minimal (34 % Erhöhung des aktiven Plasmaspiegels und damit der HMG-CoA-Reduktase-hemmenden Aktivität gemessen durch die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und hat keine klinische Relevanz. Genuss großer

Mengen (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Lovastatin führte zu einem signifikanten Anstieg des aktiven Plasmaspiegels und damit der HMG-CoA-Reduktase-hemmenden Aktivität und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse).

Cumarinderivate

Bei gleichzeitiger Gabe von Lovastatin und Antikoagulanzen vom Typ der Cumarinderivate kann die Prothrombinzeit bei einigen Patienten verlängert sein. Bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, sollte die Prothrombinzeit vor Therapiebeginn mit Lovastatin und danach in kürzeren Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarinderivaten üblich sind. Das gleiche Vorgehen wird bei einer eventuell notwendigen Dosisänderung von Lovastatin empfohlen. Lovastatin-Therapie wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten in Verbindung gebracht, die keine Antikoagulanzen einnahmen.

Propranolol

Bei gesunden Probanden wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Propranolol und Einzeldosen von 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, Kalziumantagonisten (außer Verapamil), Diuretika und nicht-steroidalen antiphlogistischen Medikamenten (NSAR) sowie mit Antidiabetika (Glibenclamid, Glipizid, Insulin, Chlorpropamid) verabreicht wurde, gab es keinen Hinweis auf klinisch relevante nachteilige Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



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

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

Stillzeit

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

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

Lovastatin hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der folgenden unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder der breiten Anwendung berichtet wurden, sind auf Basis einer Bewertung der Inzidenzraten in 2 großen, placebokontrollierten Langzeitstudien zugeordnet worden (EXCEL mit 8.245 Patienten und AFCAPS/TexCAPS mit 6.605 Patienten). AFCAPS/TexCAPS hatte eine mittlere Studiendauer von 5,2 Jahren, EXCEL von 48 Wochen.

In AFCAPS/TexCAPS wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse oder unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, erfasst. Zusätzlich wurden Anstiege der Serum-Transaminasen und der CK erfasst. In EXCEL wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst.

Inzidenzraten, die für Lovastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse, die plausibel kausal

mit der Therapie in Verbindung standen, wurden unter „selten“ eingeordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig:* (≥1/10)
- Häufig:* (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich:* (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten:* (≥1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten:* (<1/10.000)
- Nicht bekannt:* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen beruhen auf Daten von klinischen Studien und Erfahrungen seit der Markteinführung.

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit,
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Erbrechen, Pankreatitis, Stomatitis, zum Teil tödlich verlaufendes Leberversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit
Selten: Ödeme

Funktionsstörungen der Leber

Selten: Cholestatischer Ikterus, Hepatitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitlosigkeit

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Geschmacksstörungen (Veränderungen der Geschmacksempfindung)
Selten: Parästhesien, periphere Neuropathie
Nicht bekannt: Gedächtnisverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Selten: Psychische Störungen einschließlich Angstzustände, Depression
Nicht bekannt: Alpträume

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag
Gelegentlich: Juckreiz
Selten: Alopezie, Erythema multiforme einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektile Dysfunktion
Nicht bekannt: Sexuelle Dysfunktion

Erkrankungen des Immunsystems

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

Untersuchungen

Selten: Erhöhte Transaminasen (über dem Dreifachen des oberen Normwertes durch wiederholten Test bestätigt; siehe Abschnitt 4.4, Auswirkungen auf die Leberfunktion); Normwertabweichungen anderer Leberfunktionsparameter einschließlich Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins; Anstieg der CK-Werte im Serum (nicht kardiale Fraktion der CK) (siehe Abschnitt 4.4., Myopathie/Rhabdomyolyse).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume
- Kognitive Beeinträchtigung (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisschwäche, Verwirrtheit)
- Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
- 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 ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Laborwertuntersuchungen

Ausgeprägte und anhaltend erhöhte Serum-Transaminasen wurden selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Normwertabweichungen anderer Leberfunktionsparameter einschließlich Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins wurden berichtet. Anstieg der CK-Werte im Serum wurde berichtet (nicht kardiale Fraktion der CK). Diese waren in der Regel leicht und vorübergehend; deutliche Erhöhungen wurden selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4, Myopathie/Rhabdomyolyse).

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin (10, 20 & 40 mg/Tag) wurde bei 100 Kindern im Alter von 10–17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in einer 48-wöchigen kontrollierten klinischen Studie an männlichen Jugendlichen und einer 24-wöchigen kontrollierten klinischen Studie an weiblichen Jugendlichen, die sich mindestens ein Jahr nach der Menarche befanden, untersucht. Dosen, die höher als 40 mg waren, wurden in dieser Studienpopulation nicht untersucht.

Das Sicherheitsprofil von Lovastatin, das aus diesen limitierten kontrollierten klinischen Studien hervorging, entsprach jenem erwachsener Patienten; mit Ausnahme einer statistisch signifikanten Verringerung des LH-Spiegels bei jugendlichen Mädchen, die mit Lovastatin behandelt wurden. Es konnte kein Einfluss auf Wachstum und sexuelle Reife bei männlichen Jugendlichen oder auf die Dauer des Menstruationszyklus bei weiblichen Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) nachgewiesen werden.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bis weitere Erfahrungen vorliegen, kann eine spezifische Behandlung einer Überdosierung mit Lovastatin nicht empfohlen werden. Allgemeine Maßnahmen sind angezeigt und die Leberfunktion sollte überwacht werden.

Zurzeit ist nicht bekannt, ob Lovastatin und seine Metaboliten dialysabel sind.

Fünf gesunde Probanden erhielten bis zu 200 mg Lovastatin als Einzeldosis, ohne dass es zu klinisch signifikanten nachteiligen Begleiterscheinungen kam. Es wurde über einige Fälle mit akzidenteller Überdosierung berichtet; bei keinem der Patienten kam es zu spezifischen Symptomen oder Folgeerscheinungen. Die maximal eingenommene Dosis betrug 5–6 g Lovastatin.

5. Pharmakologische Eigenschaften
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

HMG-CoA-Reduktaseinhibitor,
 ATC-Code: C10A A02

Wirkmechanismus

Lovastatin ist die inaktive Laktinonform der entsprechenden offenen Hydroxysäure, welche die endogene Cholesterinsynthese effektiv hemmt und somit auch den Plasma-Cholesterinspiegel senkt.

Nach der gastrointestinalen Resorption wird Lovastatin schnell hydrolysiert zur offenen Hydroxysäure, die die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase – ein Enzym, das als Katalysator für die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat fungiert – kompetitiv hemmt. Daraus resultiert die Senkung der Plasmakonzentration von Gesamt-, LDL- und VLDL-Cholesterin durch Lovastatin. Zusätzlich bewirkt Lovastatin eine mäßige Erhöhung der HDL-Cholesterinkonzentration und eine Senkung des Triglyzerid-Spiegels im Plasma.

Da die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat zu Beginn der Cholesterin-Biosynthesekette stattfindet, ist die Akkumulation von potentiell toxischen Steroiden unter einer Lovastatin-Behandlung nicht zu erwarten. Weiterhin wird HMG-CoA umgehend zu Acetyl-CoA, das an vielen biosynthetischen Prozessen im Körper beteiligt ist, zurückverwandelt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der Behandlung der primären Hypercholesterinämie in Fällen, bei denen eine Diättherapie nicht ausreichend war, führte Lovastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie und bei Patienten mit gemischter Hyperlipidämie, die wegen eines hohen Cholesterinspiegels behandelt wurden, zu einer effektiven Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins im Plasma. Ein deutliches Ansprechen war innerhalb von 2 Wochen und ein maximales Ansprechen innerhalb von 4 - 6 Wochen sichtbar. Bei fortgeführter Therapie blieb der Effekt erhalten. Nach Absetzen der Lovastatin-Therapie ging der Gesamtcholesterinspiegel im Plasma auf die vor der Therapie bestehenden Spiegel zurück. Lovastatin ist allein oder in Verbindung mit gallensäurebindenden Substanzen wirksam.

Lovastatin wurde bei der Behandlung der primären Hypercholesterinämie bei Patienten mit unkompliziertem, gut eingestelltem juvenilen Diabetes (Typ 1) oder Erwachsenen-Diabetes (Typ 2) eingesetzt. Die Reduktion der Lipidspiegel im Serum war vergleichbar mit der bei Patienten ohne Diabetes. Der Glukosestoffwechsel wurde nicht negativ beeinflusst.

Die Wirksamkeit der Behandlung der Koronararteriosklerose mit Lovastatin wurde in drei randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien von 2–2,5 Jahren Dauer bei Patienten untersucht, bei denen eine Koronararteriosklerose diagnostiziert worden war.

In einer Studie an 331 Patienten (Gesamtcholesterin im Serum 5,70–7,77 mmol/l) verlangsamte Lovastatin in einer täglichen Dosis von 20–80 mg signifikant die Progression von Läsionen und verminderte den Anteil der Patienten mit neuen Läsionen.

In einer Studie an 270 Patienten (Gesamtcholesterin im Serum 4,92–7,64 mmol/l) verlangsamte Lovastatin in einer Dosis von zweimal täglich 40 mg signifikant das Fortschreiten der Krankheit. Auch war in der Lovastatin-Gruppe die Anzahl der Patienten, bei denen sich die Läsionen zurückbildeten, doppelt so hoch wie in der Placebo-Gruppe.

In einer Studie, die 98 Patienten einschloss (durchschnittliches Gesamtcholesterin im Serum 6,99 mmol/l), reduzierte Lovastatin zusammen mit Colestipol signifikant die Progression koronarer Läsionen und steigerte die Regression von Läsionen.

Die Wirkung von Lovastatin auf eine Arteriosklerose der Halsschlagader wurde bei 919 Patienten mit frühen asymptomatischen Läsionen der Karotis untersucht (ACAPS-Studie). Die Patienten hatten einen durchschnittlichen Gesamtcholesterinspiegel von 6,1 mmol/l und keine Anzeichen für eine koronare Herzerkrankung. Im Vergleich zu Placebo führte die Gabe von 10–40 mg Lovastatin täglich zu einer signifikanten Regression der Karotisläsionen. In der Lovastatin-Gruppe sank die Zahl der Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen um 64 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch die Gesamtsterblichkeit sank in der Lovastatin-Gruppe um 88 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Obwohl Cholesterin eine Vorstufe aller Steroidhormone ist, hatte Lovastatin keinen Einfluss auf die Bildung von Steroiden. Die Bildung von Gallensteinen wurde durch Lovastatin nicht gefördert. Daher wird auch keine erhöhte Inzidenz von Gallensteinen erwartet.

Pädiatrische Patienten

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10–17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Ausgangswert LDL-C 189–500 mg/dL) entweder Lovastatin (n=67) oder Placebo (n=65) für 48 Wochen. Die Dosierung von Lovastatin einmal täglich abends betrug 10 mg in den ersten 8 Wochen, 20 mg in den zweiten 8 Wochen und danach 40 mg. Lovastatin verringerte signifikant den mittleren Ausgangswert Total-C um 19,3 %, LDL-C um 24,2 % und Apolipoprotein B Spiegel um 21 %.

Gleichzeitig erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 54 Mädchen im

Lovabeta® 10 mg Tabletten
Lovabeta® 20 mg Tabletten
Lovabeta® 40 mg Tabletten



Alter von 10–17 Jahren, mindestens ein Jahr nach ihrer ersten Menstruation mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Ausgangswert LDL-C 160–400 mg/dL) entweder Lovastatin (n=35) oder Placebo (n=19) für 24 Wochen. Die Dosierung von Lovastatin einmal täglich abends betrug 20 mg in den ersten 4 Wochen und danach 40 mg. Lovastatin verringerte signifikant den mittleren Ausgangswert Total-C um 22,4 %, LDL-C um 29,2 % und Apolipoprotein B Spiegel um 24,4 % und die mittleren Triglyceridwerte um 22,7 %.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg/Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Lovastatin in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lovastatin ist ein Laktonderivat, welches im Körper schnell zur korrespondierenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert wird. Diese ist ein effektiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase.

Resorption

Tierstudien haben gezeigt, dass oral verabreichtes Lovastatin hauptsächlich in die Leber transportiert wird, wo seine Konzentration erheblich höher ist als in anderen Geweben. Aus Studien mit Hunden geht hervor, dass die Verfügbarkeit der resorbierten Substanz im großen Kreislauf durch einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus in der Leber – dem primären Wirkort – limitiert wird; von dort werden die Metaboliten in die Galle ausgeschieden. In einer Einzeldosis-Studie mit 4 Patienten mit Hypercholesterinämie wurden schätzungsweise weniger als 5 % einer oral verabreichten Lovastatin-Dosis im systemischen Kreislauf in aktiver Form wiedergefunden.

Die maximalen Plasmakonzentrationen von sowohl aktiven wie auch Gesamtinhibitoren wurden innerhalb von 2–4 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht. Die Inhibitorkonzentrationen im Plasma zeigten eine lineare Dosisabhängigkeit bis zu einer Dosis von 120 mg Lovastatin.

Bei einem einmal täglichen Anwendungsmodus wurden Steady-state-Plasmakonzentrationen der Gesamtinhibitoren zwischen dem Ende des 2. und dem Beginn des 3. Tages nach Therapiebeginn erreicht; sie war im Durchschnitt 1,5mal höher als nach einer Einzeldosis. Wurde Lovastatin an Probanden auf nüchternen Magen verabreicht, betrug sowohl die Plasmakonzentrationen der aktiven Inhibitoren und der Gesamtinhibitoren im Mittel etwa 2/3 derjenigen, die gemessen wurden, wenn Lovastatin unmittelbar im Anschluss an eine standardisierte Mahlzeit verabreicht wurde.

Verteilung

Im menschlichen Blut werden sowohl Lovastatin als auch sein Beta-Hydroxysäure-Metabolit zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Lovastatin die Bluthirnschranke und die Plazentaschranke passiert.

Biotransformation

Die aktiven Hauptmetaboliten von Lovastatin im Plasma sind das Beta-Hydroxysäurederivat, das 6'-Hydroxy-, das 6'-Hydroxymethyl- und das 6'-Exomethylenderivat.

Elimination

Nach einer oralen Gabe von Lovastatin wurden beim Menschen 10 % der Dosis mit dem Harn und 83 % über die Faeces ausgeschieden. Die mit den Faeces ausgeschiedene Menge umfasst sowohl die ursprünglich aus dem Darm resorbierte und über die Galle ausgeschiedene als auch die nicht resorbierte Substanz.

In einer Studie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 10–30 ml/min) waren nach Einmalgabe von Lovastatin die Plasmaspiegel der Gesamtinhibitoren etwa 2/3 höher als die entsprechende Konzentration bei gesunden Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte Verabreichung hoher Dosen von Lovastatin führte bei verschiedenen Tierspezies 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 Anzahl von Studien zur genetischen Toxikologie (*in-vitro* und *in-vivo*) ergab sich kein Hinweis auf genotoxisches Potential.

In Langzeitstudien an Maus und Ratte zur Erfassung eines tumorigenen Potentials wurden nach Gabe von Lovastatin erhöhte Tumorzinidenzen beobachtet, siehe Tabelle 1.

Die Bedeutung dieser Befunde für die Langzeittherapie beim Menschen ist ungeklärt. In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten nach Verabreichung hoher Dosierungen (800 mg/kg/Tag) an Ratten und Mäuse Skelettmisbildungen bei den Feten auf. Beim Kaninchen wurden bei Dosierungen von bis zu 15 mg/kg/Tag (MTD) keine Misbildungen 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

- Lactose-Monohydrat
- Vorverkleisterte Maisstärke
- Mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.) (E 320)

zusätzlich für Lovabeta 10 mg:

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

zusätzlich für Lovabeta 20 mg:

- Indigocarmin (Aluminiumsalz) (E 132)

zusätzlich für Lovabeta 40 mg:

- Chinolingelb (Aluminiumsalz) (E 104)
- Indigocarmin (Aluminiumsalz) (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten in PVC-Aluminium-Blisterpackungen. Klinikpackungen mit 20 und 200 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tabelle 1

Spezies	relative Exposition (im Vergleich zur humantherapeutischen) 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

Lovabeta[®] 10 mg Tabletten
Lovabeta[®] 20 mg Tabletten
Lovabeta[®] 40 mg Tabletten

beta pharm

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Telefon 0821 748810
Telefax 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 0800 7488100
Telefax 0800 7488120

8. Zulassungsnummer(n)

Lovabeta 10 mg: 54357.00.00

Lovabeta 20 mg: 54357.01.00

Lovabeta 40 mg: 54357.02.00

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

Datum der Erteilung der Zulassungen:
28.08.2002

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassungen:
15.07.2013

10. Stand der Information

Oktober 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig