

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluvastatin AbZ 20 mg Hartkapseln

Fluvastatin AbZ 40 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede *Fluvastatin AbZ 20 mg Hartkapsel* enthält 20 mg Fluvastatin (als Fluvastatin-Natrium).

Jede *Fluvastatin AbZ 40 mg Hartkapsel* enthält 40 mg Fluvastatin (als Fluvastatin-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Fluvastatin AbZ 20 mg Hartkapseln: 99,6 mg Lactose-Monohydrat/Hartkapsel

Fluvastatin AbZ 40 mg Hartkapseln: 199,2 mg Lactose-Monohydrat/Hartkapsel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Fluvastatin AbZ 20 mg Hartkapsel:

Die 20 mg Kapsel hat ein elfenbeinfarbenes opaques Unterteil und ein pinkes opaques Oberteil mit dem Aufdruck „93/7442“ und ist gefüllt mit einem cremefarbenen bis gelben Pulver mit kleinen Agglomeraten.

Fluvastatin AbZ 40 mg Hartkapsel:

Die 40 mg Kapsel hat ein gelbes opaques Unterteil und ein pinkes opaques Oberteil mit dem Aufdruck „93/7443“ und ist gefüllt mit einem cremefarbenen bis gelben Pulver mit kleinen Agglomeraten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dyslipidämie

Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.

Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit

Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Dyslipidämie

Vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin sollten Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät eingestellt werden, die auch während der Behandlung fortgesetzt werden sollte.

Anfangs- und Erhaltungsdosen sollten entsprechend dem individuellen Ausgangswert für LDL-Cholesterin (LDL-C) und dem angestrebten Behandlungsziel gewählt werden.

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

Der empfohlene Dosisbereich reicht von 20 bis 80 mg täglich. Für Patienten, bei denen eine LDL-C-Senkung um < 25 % erforderlich ist, kann eine Anfangsdosis von 20 mg eingesetzt werden, die abends in einer Kapsel geschluckt wird. Für Patienten, bei denen eine LDL-C-Senkung um ≥ 25 % erforderlich ist, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg, die abends in einer Kapsel geschluckt wird. Die Dosis kann auf 80 mg täglich auftitriert werden, die zu einem beliebigen Tageszeitpunkt als Einzeldosis (eine Fluvastatin-Tablette) oder zweimal täglich als Kapsel mit 40 mg (eine morgens und eine abends) eingenommen werden kann. Der maximale lipidsenkende Effekt unter einer gegebenen Dosis tritt innerhalb von 4 Wochen ein. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen erfolgen.

Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beträgt die geeignete Dosis nach einer perkutanen Koronarintervention 80 mg pro Tag.

Fluvastatin ist als Monotherapie wirksam. Wird Fluvastatin in Kombination mit Colestyramin oder anderen Ionen-Austauscherharzen angewendet, sollte es mindestens 4 Stunden nach dem Harz eingenommen werden, um Wechselwirkungen durch eine Bindung des Arzneimittels an das Harz zu vermeiden. Wenn eine gemeinsame Verabreichung mit einem Fibrat oder Niacin erforderlich ist, sollten die Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (zur Anwendung mit Fibraten oder Niacin siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist der Patient auf eine cholesterinsenkende Standard-Diät zu setzen, die während des gesamten Behandlungszeitraums fortgesetzt werden sollte.

Die empfohlene Anfangsdosis ist eine Kapsel Fluvastatin 20 mg. Dosisanpassungen sollten in Abständen von 6 Wochen erfolgen. Die Dosen sollten entsprechend den Ausgangswerten von LDL-Cholesterin und dem empfohlenen Therapieziel individualisiert werden. Die maximal verabreichte Tagesdosis ist 80 mg entweder als Fluvastatin 40 mg Kapseln zweimal täglich oder als eine Fluvastatin 80 mg Tablette einmal täglich.

Über die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Untersuchungen vor.

Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluvastatin wird über die Leber eliminiert, weniger als 6 % einer verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Fluvastatin ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz unverändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Da für Dosen über 40 mg/Tag bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 0,5 ml/s oder 30 ml/min) nur beschränkte Erfahrungen vorliegen, sollten diese Dosen mit Vorsicht eingesetzt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Fluvastatin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder persistierenden Erhöhungen der Serum-Transaminasen unklarer Genese kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Bei diesen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Fluvastatin Hartkapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen und sollten als Ganzes mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit aktiven Lebererkrankungen oder persistierenden Erhöhungen der Serum-Transaminasen unklarer Genese (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).
- Während Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Wie bei anderen Lipidsenkern wird empfohlen, die Leberfunktion bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosiserhöhung sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu untersuchen. Sollte ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase oder der Alanin-Aminotransferase das 3-fache des oberen Normwertes überschreiten und persistieren, sollte die Behandlung abgebrochen werden. In sehr seltenen Fällen wurde eine möglicherweise im Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehende Hepatitis beobachtet, die sich nach dem Abbruch der Behandlung wieder zurückbildete.

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

Fluvastatin sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum mit Vorsicht angewendet werden.

Skelettmuskulatur

Eine Myopathie wurde unter Fluvastatin selten berichtet. Myositis und Rhabdomyolyse wurden in sehr seltenen Fällen berichtet. Bei Patienten mit ungeklärten, diffusen Myalgien, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche und/oder einer deutlichen Erhöhung der Kreatin-Kinase-(CK)-Werte müssen eine Myopathie, eine Myositis oder eine Rhabdomyolyse in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten daher angewiesen werden, umgehend über unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche zu berichten, insbesondere wenn diese mit Krankheitsgefühl oder Fieber einhergehen.

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.

Interaktion mit Fusidinsäure

Fluvastatin 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 Fluvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bestimmung der Kreatin-Kinase

Gegenwärtig gibt es keine Anhaltspunkte für die Notwendigkeit einer regelmäßigen Kontrolle der Gesamt-CK- oder anderer Muskelenzymwerte im Plasma bei asymptomatischen Patienten, die mit Statinen behandelt werden. Wenn die CK bestimmt werden muss, sollte dies nicht nach anstrengender Tätigkeit oder bei Vorliegen einer anderen plausiblen Erklärung für eine CK-Erhöhung erfolgen, da hierdurch die Interpretation der Werte erschwert wird.

Vor Behandlungsbeginn

Wie bei allen Statinen sollten Ärzte Fluvastatin bei Patienten mit Prädisposition für eine Rhabdomyolyse und deren Komplikationen nur mit Vorsicht verordnen. In den folgenden Situationen sollte vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin eine Bestimmung der Kreatin-Kinase durchgeführt werden:

- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypothyroidismus
- Erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- oder der Familienanamnese
- Muskeltoxische Reaktionen auf eine vorangehende Behandlung mit einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Bei älteren Patienten (Alter > 70 Jahre) sollte die Notwendigkeit entsprechender Bestimmungen anhand des Vorliegens weiterer Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ermittelt werden.

In diesen Situationen sollten die mit der Behandlung verbundenen Risiken sorgfältig gegen den potentiellen Nutzen abgewogen werden und eine klinische Überwachung ist zu empfehlen. Wenn die CK-Werte bereits vor Beginn der Behandlung signifikant erhöht sind (mehr als das 5-fache des oberen Normwertes), sollte die Messung innerhalb von 5 bis 7 Tagen wiederholt werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Sind die CK-Werte dann weiterhin deutlich erhöht (mehr als das 5-fache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Wenn bei Patienten, die Fluvastatin einnehmen, Muskelbeschwerden wie Schmerzen, Schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Wert deutlich (mehr als das 5-fache des oberen Normwertes) erhöht ist.

Wenn die Muskelbeschwerden schwer wiegend sind und tägliche Beschwerden verursachen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte um bis zum 5-fachen des oberen Normwertes erhöht sind.

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

Sollten sich die Muskelbeschwerden zurückbilden und die CK-Werte wieder auf den Normbereich abfallen, kann eine erneute Behandlung mit Fluvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin), Fibrate, Nicotinsäure oder Erythromycin in Kombination mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern erhielten, wurde über ein erhöhtes Risiko für Myopathien berichtet. Nach der Markteinführung wurde über Einzelfälle von Myopathien bei kombinierter Gabe von Fluvastatin mit Ciclosporin und Fluvastatin mit Colchizin berichtet. Fluvastatin sollte bei Patienten, die solche Begleitmedikamente erhalten, nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (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.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Behandlungszeitraum von mehr als zwei Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur physischen, intellektuellen und sexuellen Reifung bei Langzeitbehandlung vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im Kindesalter zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht (näheres siehe Abschnitt 5.1). Bei präpubertären Kindern sollten vor Einleitung der Behandlung die potenziellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da für diese Gruppe nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fluvastatin bei Patienten mit der sehr seltenen Erkrankung homozygote familiäre Hypercholesterinämie vor.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 begründet) 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 Fluvastatin-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Fibrate und Niacin

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluvastatin mit Bezafibrat, Gemfibrozil, Ciprofibrat oder Niacin (Nikotinsäure) hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin oder des anderen Lipidsenkens. Da bei Patienten, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit irgendeinem dieser Moleküle einnahmen, ein erhöhtes Risiko für Myopathie und/oder Rhabdomyolyse festgestellt wurde, müssen die Vorteile und Risiken einer kombinierten Behandlung sorgfältig abgewogen werden und solche Kombinationen sollten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchizin

Über Myotoxizität, einschließlich Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Rhabdomyolyse, wurde in Einzelfällen bei gleichzeitiger Anwendung mit Colchizin berichtet. Die Vorteile und Risiken einer kombinierten Behandlung sollten sorgfältig abgewogen werden und solche Kombinationen sollten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

Ciclosporin

Studien an nierentransplantierten Patienten deuten darauf hin, dass die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin (bis zu 40 mg/Tag) bei Patienten, die auf ein stabiles Ciclosporin-Schema eingestellt sind, nicht in klinisch relevantem Umfang erhöht ist. Die Ergebnisse einer anderen Studie, in der nierentransplantierte Patienten unter einem stabilen Ciclosporin-Schema Fluvastatin-Tabletten (80 mg Fluvastatin) erhielten, haben gezeigt, dass die Fluvastatin-Exposition (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) im Vergleich zu historischen Daten von gesunden Freiwilligen um den Faktor 2 erhöht waren. Obwohl diese Erhöhungen der Fluvastatinspiegel klinisch nicht signifikant waren, sollte diese Kombination mit Vorsicht angewendet werden. In Kombination mit Ciclosporin sollten die Anfangs- und die Erhaltungsdosis von Fluvastatin so niedrig wie möglich gewählt werden.

Fluvastatin (40 mg und 80 mg) hatte bei gleichzeitiger Gabe keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Bei gesunden Freiwilligen hatte die gemeinsame Gabe von Fluvastatin und Warfarin (als Einmalgabe) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin keinen nachteiligen Einfluss auf Warfarinkonzentration im Plasma und die Prothrombinzeit. In Einzelfällen wurde jedoch bei Patienten, die gleichzeitig Fluvastatin und Warfarin oder andere Cumarin-Derivate erhielten, sehr selten über Blutungen und/oder eine Zunahme der Prothrombinzeit berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Warfarin oder andere Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn der Behandlung mit Fluvastatin, nach dem Absetzen oder bei Änderungen der Dosierung zu kontrollieren.

Rifampicin

Die Verabreichung von Fluvastatin an gesunde Freiwillige, die mit Rifampicin (Rifampin) vorbehandelt wurden, führte zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Fluvastatin um etwa 50 %. Obwohl bisher keine klinischen Hinweise dafür vorliegen, dass die lipidsenkende Wirksamkeit von Fluvastatin dadurch verändert wird, kann bei Patienten unter einer langfristigen Behandlung mit Rifampicin (z.B. Tuberkulosebehandlung) eine adäquate Anpassung der Fluvastatin-Dosis erforderlich sein, um eine ausreichende Lipidsenkung zu gewährleisten.

Orale Antidiabetika

Bei Patienten, die zur Behandlung eines nicht-insulinabhängigen (Typ 2) Diabetes mellitus (NIDDM) orale Sulfonylharnstoff-Präparate (Glibenclamid (Glyburid), Tolbutamid) erhalten, führt die zusätzliche Gabe von Fluvastatin nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Blutzuckerkontrolle.

Bei mit Glibenclamid behandelten NIDDM-Patienten (n = 32) führte die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin (zweimal täglich 40 mg über 14 Tage) zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} , der AUC und der $t_{1/2}$ von Glibenclamid um jeweils etwa 50 %, 69 % bzw. 121 %. Glibenclamid (5 bis 20 mg pro Tag) erhöhte die mittlere C_{max} und die AUC von Fluvastatin um jeweils 44 % bzw. 51 %. In dieser Studie fanden sich keine Veränderungen der Glucose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel. Patienten, die gleichzeitig mit Glibenclamid (Glyburid) und Fluvastatin behandelt werden, sollten jedoch weiterhin in angemessener Form überwacht werden, wenn die Fluvastatin-Dosis bei ihnen auf 80 mg pro Tag gesteigert wird.

Gallensäurebindende Harze

Fluvastatin sollte frühestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Resins (z. B. Colestyramin) verabreicht werden, um relevante Wechselwirkungen durch eine Bindung an das Resin zu vermeiden.

Fluconazol

Die Verabreichung von Fluvastatin an gesunde Freiwillige, die mit Fluconazol (CYP 2C9-Hemmer) vorbehandelt wurden, führte zu einer Zunahme der Exposition und der Plasmaspitzenkonzentration von Fluvastatin um ca. 84 % und 44 %.

Obwohl es bei den über 4 Tage mit Fluconazol vorbehandelten Patienten keine klinischen Anzeichen für eine Änderung des Sicherheitsprofils von Fluvastatin gab, ist bei der gemeinsamen Verabreichung von Fluvastatin und Fluconazol Vorsicht geboten.

Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpen-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluvastatin mit Cimetidin, Ranitidin oder Omeprazol führt zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit von Fluvastatin, die allerdings klinisch nicht relevant ist.

Phenytoin

Die bei gleichzeitiger Gabe von Fluvastatin eintretenden Änderungen der Pharmakokinetik von Phenytoin sind insgesamt relativ gering ausgeprägt und klinisch nicht relevant. Daher ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Fluvastatin die routinemäßige Kontrolle der Plasmaspiegel von Phenytoin ausreichend.

Herz-Kreislauf-Mittel

Wird Fluvastatin gleichzeitig mit Propranolol, Digoxin, Losartan oder Amlodipin verabreicht, kommt es nicht zu klinisch relevanten Wechselwirkungen. Auf der Basis der pharmakokinetischen Daten ist bei gleichzeitiger Gabe von Fluvastatin und diesen Wirkstoffen keine spezifische Überwachung oder Anpassung der Dosis erforderlich.

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

Itraconazol und Erythromycin

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluvastatin mit den potenten Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Hemmern Itraconazol und Erythromycin hat einen minimalen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin. Angesichts des geringen Anteils dieses Enzyms an der Metabolisierung von Fluvastatin ist eine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Fluvastatin durch andere CYP 3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Ciclosporin) unwahrscheinlich.

Grapefruit-Saft

Auf der Basis der fehlenden Wechselwirkung von Fluvastatin mit anderen CYP3A4-Substraten ist keine Wechselwirkung von Fluvastatin mit Grapefruit-Saft zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung von Fluvastatin während der Schwangerschaft vor. Da HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Synthese von Cholesterin und möglicherweise auch anderen vom Cholesterin abgeleiteten biologische aktiven Stoffen vermindern, könnten sie bei einer Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen. Deshalb ist Fluvastatin in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn eine Patientin während der Einnahme von Fluvastatin schwanger wird, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Stillzeit

Aufgrund von präklinischen Daten ist zu erwarten, dass Fluvastatin in die Muttermilch abgegeben wird. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Fluvastatin Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Fluvastatin ist kontraindiziert bei stillenden Frauen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind leichte gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen und Kopfschmerzen.

Die Nebenwirkungen sind unter den Überschriften in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit, beginnend mit der häufigsten, aufgelistet, wobei die folgenden Häufigkeitsangaben verwendet werden:

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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten:	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Sehr selten:	Parästhesie, Dysästhesie, Hypästhesie, die auch im Zusammenhang mit den zu Grunde liegenden Fettstoffwechselstörungen auftreten.
Gefäßkrankungen	
Sehr selten:	Vaskulitis

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit
Sehr selten:	Pankreatitis
Nicht bekannt:	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten:	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Urtikaria
Sehr selten:	Andere Hautreaktionen (z. B. Ekzem, Dermatitis, bullöses Exanthem), Gesichtssödem, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Gelenkschmerzen
Selten:	Myalgie, Muskelschwäche, Myopathie
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen
Nicht bekannt:	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Störung der Sexualfunktion
- Depression
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Das Sicherheitsprofil von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde an 114 Patienten im Alter von 9-17 Jahren in zwei offenen, nicht vergleichenden klinischen Studien untersucht und ähnelte dem Profil für Erwachsene. In beiden klinischen Studien wurde keine Wirkung auf das Größenwachstum und die sexuelle Reifung beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit, in diesen Studien eine Auswirkung der Behandlung auf diese Bereiche festzustellen, war jedoch gering.

Laborbefunde

Biochemische Anomalien der Leberfunktion wurden mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und anderen Lipidsenkern in Zusammenhang gebracht. Auf der Grundlage von gemeinsamen Analysen kontrollierter klinischer Studien kam es bei 0,2 % der Patienten unter Fluvastatin Kapseln 20 mg/Tag, 1,5 bis 1,8 % der Patienten unter Fluvastatin Kapseln 40 mg/Tag, 1,9 % der Patienten unter Fluvastatin Tabletten 80 mg/Tag und 2,7 bis 4,9 % der Patienten unter Fluvastatin Kapseln 40 mg zweimal täglich zu einem gesicherten Anstieg der Alanin-Aminotransferase oder der Aspartat-Aminotransferase auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes. Die Mehrzahl der Patienten mit diesen abnormen biochemischen Befunden war asymptomatisch. Markante Erhöhungen des CK-Spiegels auf mehr als das 5-fache des oberen Normwertes traten bei einer sehr kleinen Anzahl der Patienten (0,3 bis 1,0 %) auf.

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

Derzeit gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Fluvastatin. Eine spezifische Behandlung für eine Fluvastatin-Überdosis ist nicht verfügbar. Im Fall einer Überdosierung wird eine symptomatische Behandlung und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen empfohlen. Die Leberfunktion und die CK-Serumspiegel sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A04

Fluvastatin, ein vollsynthetischer Cholesterin-senkender Wirkstoff, ist ein kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase, die für die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonsäure, einer Vorstufe der Sterole einschließlich Cholesterin, verantwortlich ist. Fluvastatin entfaltet seine Hauptwirkung in der Leber und liegt hauptsächlich als Razemat von zwei Erythro-Enantiomeren vor, von denen eines für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist.

Die Hemmung der Cholesterinbiosynthese vermindert den Cholesteringehalt in den Leberzellen, wodurch die Synthese von LDL-Rezeptoren stimuliert und damit die Aufnahme von Cholesterin-Molekülen gesteigert wird. Letztlich bewirken diese Mechanismen eine Senkung der Cholesterinkonzentration im Plasma.

Fluvastatin führt bei Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie zu einer Senkung von Gesamt-C, LDL-C, Apo B und Triglyceriden sowie zu einem Anstieg des HDL-Cs.

In 12 Placebo-kontrollierten Studien mit Patienten, die eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa oder IIb hatten, wurden 1.621 Patienten mindestens 6 Wochen lang Fluvastatin allein in täglichen Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (40 mg zweimal täglich) verabreicht. In einer 24-Wochen-Analyse führten tägliche Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg zu dosisabhängigen Senkungen von Gesamt-C, LDL-C, Apo B und Triglyceriden sowie zu Anstiegen des HDL-Cs (siehe Tabelle 2).

Fluvastatin 80 mg wurde in drei Schlüsselstudien mit einer aktiven Behandlungsdauer von 24 Wochen an über 800 Patienten verabreicht und mit Fluvastatin 40 mg ein- oder zweimal täglich verglichen. Bei einer Gabe von 80 mg täglich als Einzeldosis zeigte Fluvastatin eine signifikante Senkung von Gesamt-C, LDL-C, Triglyceriden (TG) und Apo B (siehe Tabelle 2).

Innerhalb von zwei Wochen wird ein gutes therapeutisches Ansprechen erzielt, und das maximale Ansprechen wird innerhalb von vier Wochen erreicht. Nach vier Behandlungswochen betrug die mediane Senkung des LDL-Cs 38 % und zu Woche 24 (Endpunkt) war die mediane LDL-C-Senkung 35 %. Zudem wurden signifikante Senkungen des HDL-Cs beobachtet.

Tabelle 2: Mediane prozentuale Änderungen von Lipidparametern zwischen Ausgangspunkt und Woche 24 Placebo-kontrollierte Studien (Fluvastatin 20/40 mg) und aktiv kontrollierte Studien (Fluvastatin 80 mg)

Dosis	Gesamt-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Alle Patienten										
Fluvastatin 20 mg ¹	747	-17	747	*-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg zweimal täglich ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

TG-Ausgangswert \geq 200 mg/dl										
Fluvastatin 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg zweimal täglich ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Daten für Fluvastatin aus 12 Placebo-kontrollierten Studien.

² Daten für Fluvastatin 80 mg Tablette aus drei 24-wöchigen kontrollierten Studien.

In der LCAS- (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis)- Studie wurde die Wirkung von Fluvastatin auf die koronare Atherosklerose durch quantitative koronare Angiographien an männlichen und weiblichen Patienten (im Alter von 35 bis 75 Jahren) mit koronarer Herzerkrankung und LDL-C-Ausgangswerten von 3,0 bis 4,9 mmol/l (115 bis 190 mg/dl) untersucht. In dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie wurden 429 Patienten entweder mit 40 mg Fluvastatin pro Tag oder mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn und nach 2,5 Behandlungsjahren wurden quantitative koronare Angiogramme ausgewertet, die für 340 der 429 Patienten verfügbar waren. Die Fluvastatin-Behandlung verlangsamte das Fortschreiten koronarer Atheroskleroseläsionen über 2,5 Jahre um 0,072 mm (95 %-Konfidenzintervalle für den Behandlungsunterschied -0,1222 bis -0,022 mm), gemessen als Veränderung des minimalen Lumendurchmessers (Fluvastatin -0,028 mm vs. Placebo -0,100 mm). Es wurde keine Korrelation zwischen den Angiographiebefunden und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen.

In der LIP-Studie (Lescol Intervention Prevention Study) wurde der Einfluss von Fluvastatin auf schwere kardiale Ereignisse (MACE; d.h. Herztod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht, bei denen zuvor eine erfolgreiche perkutane Koronarintervention durchgeführt worden war. In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten (im Alter von 18 bis 80 Jahren) mit Gesamtcholesterinwerten vor Behandlungsbeginn im Bereich zwischen 3,5 und 7,0 mmol/l (135 bis 270 mg/dl) einbezogen.

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie reduzierte Fluvastatin (n = 844) in einer Dosis von 80 mg pro Tag über einen Zeitraum von 4 Jahren das Risiko für das Auftreten eines ersten schwerwiegenden kardialen Ereignisses im Vergleich zu Placebo (n = 833) signifikant um 22 % (p = 0,013). Der primäre Endpunkt eines schwerwiegenden kardialen Ereignisses trat bei 21,4 % der Patienten ein, die mit Fluvastatin behandelt worden waren, im Vergleich zu 26,7 % der Placebo-behandelten Patienten (absolute Risikodifferenz: 5,2 %; 95 %-KI: 1,1 bis 9,3). Diese positiven Effekte waren bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung besonders ausgeprägt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-16 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in 2 offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) erhielten Fluvastatin entweder als Fluvastatin Kapseln (20 mg/Tag bis 40 mg zweimal täglich) oder als Fluvastatin 80 mg Retardtabletten einmal täglich, wobei ein auf dem LDL-Cholesterin-Response basierendes Dosis titrationsschema verwendet wurde.

In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9-12 Jahren mit einem LDL-Cholesterinspiegel über der 90. Altersperzentile und einem Elternteil mit primärer Hypercholesterinämie sowie entweder einer Familiengeschichte mit vorzeitiger ischämischer Herzerkrankung oder Sehnenxanthom aufgenommen. Der durchschnittliche Ausgangswert des LDL-Cholesterins betrug 226 mg/dl, entsprechend 5,8 mmol/l (Bereich: 137-354 mg/dl, entsprechend 3,6-9,2 mmol/l). Alle Patienten bekamen zu Beginn einmal täglich Fluvastatin 20 mg Kapseln. Die Dosis wurde im Abstand von je 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich (40 mg zweimal täglich) gesteigert, um einen LDL-Cholesterin-Zielwert zwischen 96,7 und 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l bis 3,2 mmol/l) zu erreichen.

In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten im Alter von 10-16 Jahren aufgenommen, mit LDL-Cholesterin > 190 mg/dl (4,9 mmol/l), oder LDL-Cholesterin > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) und einem oder mehreren Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit, oder LDL-Cholesterin > 160 mg/dl (entspricht 4,1 mmol/l) und einem nachgewiesenen LDL-Rezeptordefekt. Der durchschnittliche Ausgangswert des LDL-Cholesterins betrug 225 mg/dl, entsprechend 5,8 mmol/l (Bereich: 148-343 mg/dl, entsprechend 3,8-8,9 mmol/l). Alle Patienten bekamen zu Beginn

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

AbZ
Pharm a

einmal täglich Fluvastatin 20 mg Kapseln. Die Dosis wurde im Abstand von je 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich gesteigert, um einen LDL-Cholesterin-Zielwert von < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) zu erreichen. 70 Patienten waren pubertär oder postpubertär (n = 69 für Wirksamkeit ausgewertet).

In der ersten Studie (mit präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin mit Tagesdosen zwischen 20 und 80 mg die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 21 % bzw. 27 %. Der durchschnittlich erreichte LDL-Cholesterinwert betrug 161 mg/dl, entsprechend 4,2 mmol/l (Bereich: 74-336 mg/dl, entsprechend 1,9-8,7 mmol/l). In der zweiten Studie (mit pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) senkten Tagesdosen zwischen 20 und

80 mg Fluvastatin die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22 % bzw. 28 %. Der durchschnittlich erreichte LDL-Cholesterinwert betrug 159 mg/dl, entsprechend 4,1 mmol/l (Bereich: 90-295 mg/dl, entsprechend 2,3-7,6 mmol/l).

In beiden Studien wurde der Großteil der Patienten (83 % in der ersten Studie und 89 % in der zweiten Studie) auf die maximale Tagesdosis von 80 mg eingestellt. Am Studienendpunkt hatten in beiden Studien 26 bis 30 % der Patienten das LDL-Cholesterin-Ziel von < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fluvastatin wird bei nüchternen Freiwilligen nach oraler Einnahme einer Lösung rasch und vollständig (98 %) resorbiert. Nach der oralen Verabreichung von Fluvastatin und im Vergleich zur Kapsel ist die Resorptionsrate von Fluvastatin um fast 60 % geringer, während die durchschnittliche Verweildauer von Fluvastatin um ca. 4 Stunden verlängert ist. Nach einer Mahlzeit wird der Wirkstoff langsamer resorbiert.

Verteilung

Fluvastatin entfaltet seine Hauptwirkung in der Leber, in der auch der größte Teil der Metabolisierung stattfindet. Die anhand der systemischen Blutkonzentrationen bestimmte absolute Bioverfügbarkeit von Fluvastatin beträgt 24 %. Das effektive Verteilungsvolumen (V_z/f) des Arzneimittels beträgt 330 Liter. Mehr als 98 % des zirkulierenden Arzneimittels sind an Plasmaeiweiße gebunden, wobei das Ausmaß der Proteinbindung weder durch die Fluvastatin-Konzentration noch durch Warfarin, Salizylsäure oder Glibenclamid beeinflusst wird.

Biotransformation

Fluvastatin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Bei den im Blut zirkulierenden Substanzen handelt es sich hauptsächlich um Fluvastatin und den pharmakologisch inaktiven Metaboliten N-Desisopropylpropionsäure. Die hydroxylierten Metabolite sind pharmakologisch aktiv, zirkulieren jedoch nicht im systemischen Kreislauf. Für die Biotransformation von Fluvastatin stehen mehrere alternative Stoffwechselwege über Cytochrom-P450-(CYP450)-Isoenzyme zur Verfügung; der Metabolismus von Fluvastatin ist daher relativ unempfindlich gegenüber einer CYP450-Hemmung.

Fluvastatin hemmt nur die Metabolisierung von Substanzen, die über CYP2C9 metabolisiert werden. Ungeachtet der daher bestehenden Möglichkeit für kompetitive Wechselwirkungen zwischen Fluvastatin und Substanzen, die als CYP 2C9-Substrate bekannt sind (z. B. Diclofenac, Phenytoin, Tolbutamid und Warfarin) deuten klinische Daten darauf hin, dass eine solche Wechselwirkung unwahrscheinlich ist.

Elimination

Nach der Verabreichung von ^3H -Fluvastatin an gesunde Freiwillige werden etwa 6 % der Radioaktivität im Urin und etwa 93 % in den Fäces wiedergefunden, wobei weniger als 2 % der ausgeschiedenen Radioaktivität auf Fluvastatin entfallen. Die Plasmaclearance (CL/f) von Fluvastatin wurde beim Menschen mit $1,8 \pm 0,8$ l/min berechnet. Steady-state-Konzentrationen im Plasma ergeben keine Hinweise auf eine Kumulation von Fluvastatin bei einer täglichen Verabreichung von 80 mg. Nach oraler Gabe von 40 mg Fluvastatin betrug die terminale Halbwertszeit für Fluvastatin $2,3 \pm 0,9$ Stunden.

Charakteristika bei Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin sind in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von Alter oder Geschlecht. Allerdings wurde bei Frauen und älteren Menschen ein verstärktes Ansprechen auf die Behandlung beobachtet.

Da Fluvastatin hauptsächlich biliär eliminiert wird und einem ausgeprägten first-pass-Effekt unterliegt, besteht bei Patienten mit Leberinsuffizienz ein erhöhtes Risiko für eine Arzneimittel-Kumulation (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern vor.

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine anderen Gefahren für den Menschen als diejenigen erkennen, die aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus zu erwarten sind. In Studien zur Toxizität zeigten sich verschiedene Veränderungen, die bei

HMG-CoA-Reduktasehemmern häufig auftreten. Basierend auf klinischen Beobachtungen wurden bereits Leberfunktionstests empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine zusätzliche bei Tieren beobachtete Toxizität war entweder für die Anwendung bei Menschen nicht relevant oder trat bei Expositionsstufen auf, die ausreichend über der maximalen Humanexposition lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist. Trotz der theoretischen Überlegungen zur Funktion von Cholesterin in der Embryonalentwicklung wiesen Tierstudien nicht auf ein embryotoxisches und teratogenes Potential von Fluvastatin hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt der Kapsel

Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselober- und -unterteil:

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Zusammensetzung der Drucktinte:

Schellack
Propylenglycol
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium Blisterpackungen

30, 50, und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln



7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fluvastatin AbZ 20 mg
88887.00.00

Fluvastatin AbZ 40 mg
88888.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Oktober 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig