



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Fluvastatin HEXAL® 20 mg Hartkapseln  
Fluvastatin HEXAL® 40 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Fluvastatin HEXAL 20 mg Hartkapseln*  
Eine Hartkapsel enthält 21,06 mg Fluvastatin-Natrium entsprechend 20 mg Fluvastatin.

*Fluvastatin HEXAL 40 mg Hartkapseln*  
Eine Hartkapsel enthält 42,12 mg Fluvastatin-Natrium entsprechend 40 mg Fluvastatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Braun gefärbte Hartgelatinekap­sel, die ein cremefarbenes bis hellgelbes Pulver enthält.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

**Dyslipidämie**

Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.

**Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Erwachsene**

Dyslipidämie

Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin auf eine cholesterinarme Standarddiät eingestellt werden, die auch während der Behandlung fortgesetzt werden sollte. Die Anfangs- und die Erhaltungsdosis sollten entsprechend dem LDL-C-Ausgangswert und dem angestrebten Behandlungsziel individuell festgelegt werden.

Der empfohlene Dosisbereich beträgt 20 bis 80 mg/Tag. Bei Patienten, die eine LDL-C-Senkung von < 25 % benötigen, kann eine Anfangsdosis von 20 mg als 1 Kapsel abends gegeben werden. Bei Patienten, die eine LDL-C-Senkung von

≥ 25 % benötigen, ist die empfohlene Anfangsdosis 40 mg als 1 Kapsel abends. Die Dosis kann auf bis zu 80 mg täglich auf­titriert werden, gegeben als Einzeldosis (1 Fluvastatin 80 mg Retardtablette) zu einer beliebigen Tageszeit oder als 1 Kapsel zu 40 mg 2-mal täglich (1 Kapsel morgens und 1 Kapsel abends).

Die maximale lipidsenkende Wirkung wird mit der angewendeten Dosis innerhalb von 4 Wochen erreicht. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden.

Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention beträgt die geeignete Dosis 80 mg.

Fluvastatin ist wirksam als Monotherapie. Wenn Fluvastatin in Kombination mit Colestyramin oder anderen Austausch­erharzen verabreicht wird, sollte es mindestens 4 Stunden nach dem Austausch­erharz gegeben werden, um signifikante Wechselwirkungen infolge einer Bindung des Wirkstoffs an das Austausch­erharz zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Fibrat oder Niacin ist es erforderlich, Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sorgfältig zu prüfen (zur Anwendung mit Fibraten oder Niacin siehe Abschnitt 4.5).

**Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie

Vor Beginn einer Behandlung mit Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie sollten die Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät eingestellt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte.

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 1 Kapsel zu 20 mg. Dosisanpassungen sollten im Abstand von 6 Wochen erfolgen. Die Dosis sollte entsprechend dem LDL-C-Ausgangswert und dem angestrebten Behandlungsziel individuell festgelegt werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 80 mg entweder als schnell freiset­zende Kapseln zu 40 mg 2-mal täglich oder als eine 80 mg Retardtablette 1-mal täglich.

Die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

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 in den Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Fluvastatin ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz unverändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich. Da es jedoch nur geringe Erfahrung mit Dosen > 40 mg/Tag bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 0,5 ml/s oder 30 ml/min) gibt, sollten solche Dosen mit Vorsicht angewendet 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**

Es ist keine Dosisanpassung bei dieser Population erforderlich.

**Art der Anwendung**

Fluvastatin HEXAL Hartkapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden und sind unzerkaut (als Ganzes) mit einem Glas Wasser zu schlucken.

**4.3 Gegenanzeigen**

Fluvastatin ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluvastatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei 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**

Nach Markteinführung wurden bei Statinen, einschließlich Fluvastatin, Fälle von tödlichem und nichttödlichem Leberversagen berichtet. Obwohl noch kein kausaler Zusammenhang mit der Fluvastatin-Behandlung nachgewiesen wurde, sollten Patienten angewiesen werden, mögliche Anzeichen und Symptome eines Leberversagens (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gelbsucht, verminderte Hirnleistung, Neigung zu Blutergüssen und Blutungen) zu berichten. Ein Therapieabbruch sollte erwogen werden.

Wie bei anderen Lipidsenkern wird empfohlen, die Leberfunktion bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn bzw. nach einer Dosiserhöhung sowie in regelmä­ßigen



gen 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 sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### **Skelettmuskulatur**

Über Myopathie wurde unter Fluvastatin selten berichtet. Myositis und Rhabdomyolyse wurden in sehr seltenen Fällen berichtet. Bei Patienten mit ungeklärten, diffusen Myalgien, Muskellempfindlichkeit oder Muskelschwäche und/oder einer deutlichen Erhöhung der Kreatinkinase (CK)-Werte müssen eine Myopathie, eine Myositis oder eine Rhabdomyolyse in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten daher angewiesen werden, umgehend über unerklärliche Muskelschmerzen, Muskellempfindlichkeit 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.

#### **Wechselwirkung mit Fusidinsäure**

Fluvastatin HEXAL darf nicht zusammen mit systemischer Fusidinsäure oder innerhalb 7 Tage nach Ende der Behandlung mit Fusidinsäure angewendet werden. Bei Patienten, bei denen eine systemische Fusidinsäurebehandlung zwingend erforderlich ist, sollte während der Dauer der Fusidinsäurebehandlung die Statinbehandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurden Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich Todesfälle) berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Der Patient sollte angewiesen werden, umgehend ärztliche Hilfe einzuholen, wenn Symptome wie Muskelschwäche, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Muskulatur auftreten.

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

In Ausnahmefällen, in denen eine längere systemische Therapie mit Fusidinsäure erforderlich ist, z. B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte die gemeinsame Gabe von Fluvastatin HEXAL und Fusidinsäure immer im Einzelfall geprüft werden und nur unter engmaschiger klinischer Überwachung erfolgen.

#### **Bestimmung der Kreatinkinase (CK)**

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

Ebenso wie alle anderen Statine sollten Ärzte auch 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 Kreatinkinase durchgeführt werden:

- eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypothyreose
- erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- oder der Familienanamnese
- muskeltoxische Reaktionen auf eine vorangehende Behandlung mit einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Sepsis
- Hypotonie
- starke Muskelzuckungen
- größere Operationen
- schwere metabolische, endokrinologische Störungen oder Störungen im Elektrolythaushalt
- 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 potenziellen Nutzen abgewogen werden und eine klinische Überwachung ist zu empfehlen. Wenn die CK-Werte bereits vor Beginn der Behandlung signifikant auf mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes erhöht sind, sollte die Messung innerhalb von 5 bis 7 Tagen wiederholt werden, um das Ergebnis zu be-

stätigen. 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 schwerwiegend sind und tägliche Beschwerden verursachen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte um weniger als das 5-Fache des oberen Normwertes erhöht sind.

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), Fibrat, Nikotinsäure 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 Colchicin 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.

#### **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 er-



fordert. 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/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

#### Kinder und Jugendliche

##### Kinder und Jugendliche mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden die Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren untersucht. Daten zu den Auswirkungen einer Langzeitbehandlung auf die körperliche, intellektuelle und sexuelle Reifung liegen nicht vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im Kindesalter im Hinblick auf eine Verminderung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.1).

Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie untersucht (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1). Bei präpubertären Kindern sollten die potenziellen Risiken und Vorteile vor der Behandlung sorgfältig abgewogen werden, da die Erfahrung in dieser Altersgruppe sehr begrenzt ist.

##### **Homozygote Familiäre Hypercholesterinämie**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fluvastatin bei Patienten mit der sehr seltenen Homozygoten Familiären Hypercholesterinämie vor.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### **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).

##### **Colchicin**

Über Myotoxizität, einschließlich Muskelschmerzen, Muskelschwäche und

Rhabdomyolyse, wurde in Einzelfällen bei gleichzeitiger Anwendung mit Colchicin berichtet. Daher sollten die Vorteile und Risiken einer kombinierten Behandlung sorgfältig abgewogen werden und solche Kombinationen sollten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### **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 80 mg Fluvastatin Retardtabletten erhielten, haben gezeigt, dass die Fluvastatin-Exposition (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) 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. Anfangs- und Erhaltungsdosis von Fluvastatin sollten bei Kombination mit Ciclosporin so niedrig wie möglich sein.

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 die Warfarinkonzentration im Plasma und die Prothrombinzeit. In Einzelfällen wurde jedoch bei Patienten, die gleichzeitig Fluvastatin und Warfarin oder andere Cumarin-Derivate erhielten, über Blutungen und/oder eine Zunahme der Prothrombinzeit berichtet. Daher 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 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 Be-

handlung 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 (2-mal täglich 40 mg über 14 Tage) zu einer Erhöhung der mittleren C<sub>max</sub>, der AUC und der t<sub>1/2</sub> von Glibenclamid um jeweils etwa 50%, 69% bzw. 121%. Glibenclamid (5 bis 20 mg pro Tag) erhöhte die mittlere C<sub>max</sub> und die AUC von Fluvastatin um jeweils 44% und 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.

##### **Ionenaustauscherharze**

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

##### **Fluconazol**

Die Verabreichung von Fluvastatin an gesunde Freiwillige, die mit Fluconazol (CYP 2C9-Inhibitor) vorbehandelt wurden, führte zu einer Zunahme der Exposition und der Plasmaspitzenkonzentration von Fluvastatin um ca. 84% bzw. 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<sub>2</sub>-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, Clopidogrel oder Amlodipin verabreicht, kommt es nicht zu klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Auf der Basis der pharmakokinetischen Daten ist bei gleichzeitiger Gabe von Fluvastatin und diesen Wirkstoffen keine spezifische Überwachung oder Anpassung der Dosis erforderlich.

**Itraconazol und Erythromycin**

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluvastatin mit den potenten Cytochrom P450-(CYP)-3A4-Hemmern Itraconazol und Erythromycin hat nur 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-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ciclosporin) unwahrscheinlich.

**Fusidinsäure**

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Anwendung von systemischer Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist noch unbekannt. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhielten, berichtet.

Wenn eine systemische Therapie mit Fusidinsäure erforderlich ist, sollte während dieser Dauer die Fluvastatinbehandlung unterbrochen werden. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

**Grapefruitsaft**

Da Fluvastatin nicht mit anderen CYP-3A4-Substraten in Wechselwirkung tritt, dürfte es zwischen Fluvastatin und Grapefruitsaft nicht zu Wechselwirkungen kommen.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Frauen im gebärfähigen Alter**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Falls eine Patientin während der Einnahme von Fluvastatin schwanger wird, ist die Behandlung zu beenden.

**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 von Cholesterin abgeleiteten biologisch aktiven Stoffen vermindern, könnten sie bei einer Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Aus diesem Grund ist Fluvastatin während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Stillzeit**

Basierend auf präklinischen Daten ist zu erwarten, dass Fluvastatin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es gibt keine hinreichenden Informationen über die Wirkungen von Fluvastatin bei Neugeborenen/Säuglingen.

Fluvastatin ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Fertilität**

In tierexperimentellen Studien wurden keine Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet.

**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 berichteten unerwünschten Wirkungen sind milde gastrointestinale Symptome, Insomnie und Kopfschmerzen.

Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach MedDRA Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jedes Organsystems werden die Nebenwirkungen nach abnehmender

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr selten	Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Selten Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Urtikaria) anaphylaktische Reaktionen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig	Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig Sehr selten	Kopfschmerzen Parästhesie, Dysästhesie, Hypästhesie, die auch im Zusammenhang mit den zugrunde liegenden Fettstoffwechselstörungen auftreten kann
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Sehr selten	Vaskulitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig Sehr selten	Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Sehr selten	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr selten	Angioödem, Gesichtsoedem und andere Hautreaktionen (z. B. Ekzem, Dermatitis, bullöses Exanthem)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Selten Sehr selten Nicht bekannt	Myalgie, Muskelschwäche, Myopathie Rhabdomyolyse, Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom, Myositis immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Nicht bekannt*	erektile Dysfunktion
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	erhöhte Blutkreatinphosphokinase, erhöhte Bluttransaminasen

\* Aufgrund Erfahrungen nach Markteinführung mit Fluvastatin durch Spontanberichte und Fällen aus der Literatur. Da diese Nebenwirkungen von einer unbestimmten Patientenzahl freiwillig gemeldet wurden, ist es nicht möglich deren Häufigkeit zuverlässig zu bewerten. Daher wurde diese in die Kategorie „Nicht bekannt“ eingestuft.



Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den Richtlinien CIOMS III für jede Nebenwirkung angegeben:  
 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)

**Siehe Tabelle 1 auf Seite 4**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).
- Tendinopathie, gelegentlich verkompliziert durch Sehnenrupturen

**Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie

Das Sicherheitsprofil von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie, das bei 114 Patienten zwischen 9 und 17 Jahren innerhalb von zwei offenen, nicht vergleichenden klinischen Studien untersucht wurde, fiel ähnlich aus wie bei erwachsenen Patienten. Auswirkungen auf das Wachstum und die sexuelle Reifung haben sich in keiner der beiden Studien gezeigt. Die Studien waren jedoch kaum geeignet, eine Auswirkung der Behandlung auf diese Bereiche festzustellen.

**Untersuchungen**

Mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und anderen Lipidsenkern wurden Anomalien der biochemischen Leberfunktionswerte in Zusammenhang gebracht. Auf Grundlage einer gepoolten Analyse von kontrollierten klinischen Studien kam es zu bestätigten Anstiegen der Alaninaminotransferase- oder Aspartataminotransferasespiegel auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes 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 Retardtablet-

ten 80 mg/Tag und 2,7 % bis 4,9 % der Patienten unter Fluvastatin Kapseln 40 mg 2-mal täglich. Die Mehrzahl der Patienten mit diesen abnormen Werten zeigte dabei keine Symptome. Zu ausgeprägten Anstiegen der CK-Spiegel auf mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes ist es nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten gekommen (0,3 bis 1,0 %).

**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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die Erfahrung mit einer Überdosierung von Fluvastatin ist bisher begrenzt. Für den Fall einer Überdosierung mit Fluvastatin steht keine spezielle Behandlung zur Verfügung. Sollte es zu einer Überdosierung kommen, ist der Patient symptomatisch zu behandeln, falls nötig sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Die Leberfunktionswerte und CK-Spiegel im Serum sollten überwacht werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  
 ATC-Code: C10AA04

Fluvastatin, ein vollsynthetischer Cholesterin-senkender Wirkstoff, ist ein kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase, die für die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonsäure, ein Vorläufer der Sterole, einschließlich Cholesterin, verantwortlich ist. Fluvastatin entfaltet seine Hauptwirkung in der Leber und liegt 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 bewirkt bei Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie eine Verminderung der Gesamt-C-, LDL-C-, Apo-B- und der Triglyceridspiegel sowie eine Anhebung der HDL-C-Spiegel.

In 12 placebokontrollierten Studien an Patienten mit Hyperlipoproteinämie des Typs IIa oder IIb erfolgte bei 1.621 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen eine Monotherapie mit Fluvastatin in täglichen Dosierungen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (40 mg 2-mal täglich). In einer Analyse nach 24 Wochen hat sich gezeigt, dass Tagesdosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg eine dosisabhängige Verminderung der Gesamt-C-, LDL-C-, Apo-B- und der Triglyceridspiegel sowie einen Anstieg der HDL-C-Spiegel bewirkt hatten (siehe Tabelle 2).

Fluvastatin 80 mg Retardtabletten wurden im Rahmen von drei pivotalen Studien, in denen eine aktive Behandlung über 24 Wochen erfolgte, bei mehr als 800 Patienten angewendet und mit Fluvastatin 40 mg 1-mal oder 2-mal täglich verglichen. Bei Anwendung als einzelne Tagesdosis von 80 mg verminderte Fluvastatin signifikant die Gesamt-C-, LDL-C-, Triglycerid (TG)- und Apo-B-Spiegel (siehe Tabelle 2).

Das therapeutische Ansprechen wird innerhalb von 2 Wochen gut erreicht, das maximale Ansprechen innerhalb von vier Wochen. Nach einer Therapie über vier Wochen lag die mediane Verminderung des LDL-C bei 38 %, und in Woche 24 (Endpunkt) belief sich die mediane LDL-C-Senkung auf 35 %. Außerdem wurden signifikante Anstiege der HDL-C-Werte verzeichnet.

**(siehe Tabelle 2 auf Seite 6)**

In der Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) wurde bei Patienten und Patientinnen (35 bis 75 Jahre alt) mit koronarer Herzkrankheit und LDL-C- Ausgangsspiegeln von 3,0 bis 4,9 mmol/l (115 bis 190 mg/dl) die Wirkung von Fluvastatin auf Koronaratherosklerose mittels quantitativer Koronarangiographie beurteilt. In dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie wurden 429 Patienten entweder mit Fluvastatin 40 mg/Tag oder mit Placebo behandelt. Die Koronarangiogramme wurden bei Studienbeginn sowie nach einer Behandlung über 2,5 Jahre ausgewertet. Dabei lagen 340 auswertbare Angiogramme von insgesamt 429 Patienten vor. Die Messung der Veränderung des minimalen Lumendurchmessers hat ergeben, dass die Behandlung mit Fluvastatin



**Tabelle 2: Mediane prozentuale Veränderung der Lipidwerte zwischen Studienbeginn und Woche 24. Placebokontrollierte Studien (Fluvastatin schnell freisetzende Kapseln) und verumkontrollierte Studien (Fluvastatin Retardtabletten)**

Dosis	Gesamt-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
<b>Alle Patienten</b>										
Fluvastatin 20 mg <sup>1</sup>	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg <sup>1</sup>	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg 2-mal täglich <sup>1</sup>	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin 80 mg <sup>2</sup>	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
<b>TG-Ausgangswert ≥ 200 mg/dl</b>										
Fluvastatin 20 mg <sup>1</sup>	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg <sup>1</sup>	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg 2-mal täglich <sup>1</sup>	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin 80 mg <sup>2</sup>	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

<sup>1</sup> Daten zu Fluvastatin aus 12 placebokontrollierten Studien

<sup>2</sup> Daten zu Fluvastatin 80 mg Retardtabletten aus drei 24-wöchigen kontrollierten Studien

über einen Zeitraum von 2,5 Jahren das Fortschreiten von koronaren atherosklerotischen Läsionen um 0,072 mm verlangsamte (Fluvastatin -0,028 mm vs. Placebo -0,100 mm) (95 %-Konfidenzintervalle für den Behandlungsunterschied von -0,1222 bis -0,022 mm). Es wurde kein direkter Zusammenhang zwischen den angiographischen Befunden und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt.

In der Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) wurde der Einfluss von Fluvastatin auf schwere kardiale Ereignisse (MACE; major adverse cardiac events, d. h. Herztod, nichttödlicher 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 Gesamt-C-Werten 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 „MACE“ trat bei 21,4 % der mit Fluvastatin behandelten Patienten auf gegenüber 26,7 % der mit Placebo behandelten Patienten (absolute Risikodifferenz: 5,2 %, 95 %- Konfidenzintervalle: 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 bis 16 Jahren mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren im Rahmen von zwei offenen, nicht-kontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei erhielten 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) entweder Fluvastatin 20 mg/Tag bis 40 mg 2-mal täglich oder Fluvastatin 80 mg Retardtabletten 1-mal täglich. Das Dosistitrationsschema beruhte dabei auf dem Ansprechen der LDL-C-Werte.

In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9 bis 12 Jahren mit einem LDL-C-Spiegel über der 90. Altersperzentile und einem Elternteil mit primärer Hypercholesterinämie sowie entweder einer vorzeitigen ischämischen Herzerkrankung in der Familienanamnese oder Sehnenxanthon aufgenommen. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert lag bei 226 mg/dl entsprechend 5,8 mmol/l (Bereich: 137-354 mg/dl, entsprechend 3,6-9,2 mmol/l). Die Behandlung wurde bei allen Patienten mit Fluvastatin 20 mg täglich eingeleitet, wobei diese Dosis im Abstand von 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich (40 mg 2-mal täglich) erhöht wurde, um einen LDL-C-Zielwert von 96,7 bis 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 zwischen 10

und 16 Jahren aufgenommen, bei denen ein LDL-C-Wert > 190 mg/dl (entsprechend 4,9 mmol/l) oder ein LDL-C-Wert > 160 mg/dl (entsprechend 4,1 mmol/l) sowie mindestens ein Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit oder ein LDL-C-Wert > 160 mg/dl (entsprechend 4,1 mmol/l) sowie ein nachgewiesener LDL-Rezeptordefekt vorlagen. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert betrug 225 mg/dl, entsprechend 5,8 mmol/l (Bereich: 148-343 mg/dl, entsprechend 3,8-8,9 mmol/l). Die Behandlung wurde bei allen Patienten mit Fluvastatin Kapseln 20 mg täglich eingeleitet, wobei diese Dosis im Abstand von 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg Fluvastatin Retardtabletten täglich erhöht wurde, um einen LDL-C-Zielwert von < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) zu erreichen. 70 Patienten waren pubertär oder postpubertär (n = 69 ausgewertet im Hinblick auf Wirksamkeit).

In der ersten Studie (an präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin mit Tagesdosen zwischen 20 und 80 mg die Gesamt-C- und LDL-C-Spiegel im Plasma um 21 % bzw. 27 %. Im Mittel wurde ein LDL-C-Wert von 161 mg/dl, entsprechend 4,2 mmol/l erreicht (Bereich: 74-336 mg/dl, entsprechend 1,9-8,7 mmol/l). In der zweiten Studie (an pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) bewirkten Fluvastatin-Tagesdosen zwischen 20 und 80 mg eine Verminderung der Gesamt-C- und LDL-C-Spiegel im Plasma um 22 % bzw. 28 %. Der im Mittel erreichte LDL-C-Wert belief sich auf 159 mg/dl, entsprechend 4,1 mmol/l (Bereich: 90-295 mg/dl, entsprechend 2,3-7,6 mmol/l).

Bei den meisten Patienten in beiden Studien (83 % in der ersten Studie und 89 % in der zweiten Studie) erfolgte eine Dosistitration bis zur Tageshöchstdosis von 80 mg. Zum Zeitpunkt des Studienendpunktes hatten 26-30 % der Patienten in beiden Studien den LDL-C-Zielwert 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 oraler Gabe von Fluvastatin 80 mg Retardtabletten sowie im Vergleich zu den schnell freisetzenden Kapseln fällt die Resorptionsrate von Fluvastatin um nahezu 60 % langsamer aus, während sich die mittlere Verweildauer von Fluvastatin um ungefähr 4 Stunden erhöht. Nach einer Mahlzeit wird der Wirkstoff langsamer resorbiert.

**Verteilung**

Fluvastatin wirkt hauptsächlich in der



Leber, die auch das wichtigste Organ für dessen Verstoffwechslung darstellt. Die auf Grundlage systemischer Blutkonzentrationen ermittelte absolute Bioverfügbarkeit beträgt 24%. Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vz/f) des Arzneimittels beträgt 330 Liter. Mehr als 98% des zirkulierenden Wirkstoffes sind an Plasmaeiweiße gebunden, wobei das Ausmaß der Proteinbindung weder durch die Fluvastatin-Konzentration noch durch Warfarin, Salicylsäure 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 <sup>3</sup>H-Fluvastatin an gesunde Freiwillige werden etwa 6% der Radioaktivität im Urin und etwa 93% in den Fäzes wiedergefunden, wobei weniger als 2% der ausgeschiedenen Radioaktivität auf Fluvastatin entfallen. Die Plasmaclearance (Cl/f) von Fluvastatin wurde beim Menschen mit 1,8 ± 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 2,3 ± 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 Kumulationsrisiko (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Kinder und Jugendliche mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie**  
Es stehen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern zur Verfügung.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die konventionellen Studien einschließlich der Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität wiesen nicht auf andere Risiken für die Patienten hin als solche, die nach dem pharmakologischen Wirkungsmechanismus zu erwarten sind. Eine Reihe von Veränderungen, die für die HMG-CoA-Reduktasehemmer üblich sind, wurde in den Toxizitätsstudien identifiziert. Aufgrund der klinischen Beobachtungen werden Leberfunktionstests ohnehin empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Toxizitäten, die bei Tieren beobachtet wurden, waren entweder für den Menschen nicht relevant oder traten bei Expositionswerten auf, die ausreichend über der maximalen Exposition beim Menschen liegen, was auf eine geringe Relevanz in der klinischen Anwendung hindeutet. Trotz der theoretischen Überlegungen bezüglich der Rolle von Cholesterin in der Entwicklung des Embryos wiesen die tierexperimentellen Studien nicht auf ein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial von Fluvastatin hin.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Inhalt der Kapsel:*  
Calciumcarbonat  
mikrokristalline Cellulose  
vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Talkum  
Natriumhydrogencarbonat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

*Hartgelatinekapsel:*  
Gelatine  
Titandioxid  
Eisen(III)-oxid  
Natriumdodecylsulfat

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al-Bliesterpackung: 30, 50 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

#### 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Fluvastatin HEXAL 20 mg Hartkapseln*  
66400.00.00

*Fluvastatin HEXAL 40 mg Hartkapseln*  
66401.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

*Datum der Erteilung der Zulassungen*  
14. Januar 2008

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen*  
10. November 2010

#### 10. STAND DER INFORMATION

März 2017

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## Zusätzliche Angaben der HEXAL AG zur Bioverfügbarkeit von Fluvastatin HEXAL® 40 mg Hartkapseln

Eine im Jahr 2005 / 2006 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (single dose, randomisiert, crossover, offen, 2-Weg) an 81 gesunden männlichen und weiblichen Probanden (18-54 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b> maximale Plasmakonzentration	98,26 ± 68,85	105,05 ± 72,59
<b>t<sub>max</sub> [h]</b> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	0,93 ± 0,58	0,97 ± 0,59
<b>AUC<sub>0-t</sub> [ng*ml·h]</b> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	119,89 ± 66,76	123,19 ± 67,77
<b>AUC<sub>inf</sub> [ng/ml·h]</b> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	122,67 ± 67,56	125,96 ± 68,54

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von (3R, 5S)-Fluvastatin nach Einmalgabe von 1 Kapsel Fluvastatin 40 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm

