Fluvastatin Sandoz 20 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 21,06 mg Fluvastatin-Natrium entsprechend 20 mg Fluvastatin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Fluvastatin Sandoz 20 mg-Hartkapseln

Braun gefärbte Hartgelatinekapsel, die ein gebrochen weißes bis hellgelbes Pulver enthält.

Fluvastatin Sandoz 40 mg-Hartkapseln

Braun gefärbte Hartgelatinekapsel, die ein gebrochen weißes bis hellgelbes Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dyslipidämie

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

Sekundärprävention bei koronarer Herzerkrankung

Sekundärprävention schwerer kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit im Anschluss an eine Herzkatheter-Intervention (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Dyslipidämie

Vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin sollten Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät eingestellt werden, die auch während der Behandlung eingehalten werden sollte.
Die Initial- und Erhaltungsdosis soll gemäß der Basis-LDL-Cholesterinspiegel und dem gewünschten Therapieziel individuell angepasst werden.
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg bis 80 mg pro Tag. Für Patienten, die eine LDL-C Senkung mit dem Ziel von <25% benötigen, kann eine die Anfangsdosis von 20 mg als eine 20 mg Kapsel am Abend angewendet werden. Für Patienten, die eine LDL-C Senkung mit dem Ziel von ≥25% benötigen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg als eine 40 mg Kapsel am Abend. Die Dosis kann bis zu 80 mg täglich erhöht werden, verabreicht als Einmaldosis (eine 80 mg Retardtablette) zu jeder Tageszeit oder als eine 40 mg Kapsel zweimal täglich (eine morgens und eine abends).
Die maximal lipid-senkende Wirkung für die gegebene Dosis wird innerhalb von 4 Wochen erreicht. Dosisanpassungen sollen in Abständen von 4 Wochen oder mehr erfolgen.

Sekundärprävention bei koronarer Herzerkrankung

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach einer percutanen koronaren Intervention beträgt die geeignete Dosierung 80 mg pro Tag.
Fluvastatin ist bei alleiniger Gabe wirksam. Wird Fluvastatin in Kombination mit Colestyramin oder anderen Anionenaustauscherharzen angewendet, sollte es mindestens 4 Stunden nach einem dieser Arzneimittel eingenommen werden, um Wechselwirkungen durch eine Bindung des Wirkstoffes an das Harz zu vermeiden. In Fällen, wo eine gleichzeitige Behandlung mit einem Fibrat oder Niacin notwendig ist, sollen der Nutzen und das Risiko einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (zur Verwendung von Fibraten oder Niacin siehe Abschnitt 4.5).

Pädiatrische Patienten

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie:

Vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren mit 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 20 mg Kapsel. Eine Dosisanpassung soll in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Die Dosis sollte entsprechend den Ausgangswerten von LDL-Cholesterin und dem empfohlenen Therapieziel individuell eingestellt werden. Die maximal verabreichte Tagesdosis beträgt 80 mg entweder als 40 mg Kapsel zweimal täglich oder als 80 mg Retardtablette 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 im Alter ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholsterinämie 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, jedoch sollten, da es mit Dosen >40 mg/Tag in Fällen von schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <0,5 ml/sec oder 30 ml/min) nur geringe Erfahrung gibt, diese Dosen mit Vorsicht gegeben werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Fluvastatin ist bei Patienten mit aktiven Lebererkrankungen oder persistierenden Erhöhungen der Serum-Transaminasen unklarer Genese kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).
Ältere Patienten
Es sind keine Dosisanpassungen bei dieser Patientengruppe notwendig.
Art der Anwendung
Fluvastatin Sandoz Kapseln können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden und sollen unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

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 der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Leberfunktion
Nach Markteinführung wurde bei einigen Statinen, einschließlich Fluvastatin, von tödlichen und nicht-tödlichen Fällen berichtet. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit der Fluvastatin-Behandlung nicht ausgeschlossen wurde, sollten Patienten angewiesen werden, alle möglichen Beschwerden oder Anzeichen eines Leberversagens zu melden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Gelbsucht, eingeschränkte Gehirnfunktion, erhöhte Blutungsneigung) und ein Abbruch der Behandlung 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 danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu untersuchen. Sollte ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) das Dreifache 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 Absetzen der Behandlung wieder zurückbildete.
Fluvastatin Sandoz sollte bei Patienten mit Lebererkrankung in der Anamnese oder hohem Alkoholkonsum mit Vorsicht eingesetzt werden.
Skelettmuskulatur
Unter Fluvastatin trat eine Myopathie selten auf. Über Myositis und Rhabdomyolyse wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Bei Patienten mit ungeklärten, diffusen Myalgien, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche und/oder einer deutlichen Erhöhung der Kreatin-Kinase (CK) 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.
Kreatinkinase-Messungen
Gegenwärtig gibt es keine Beweise für die Notwendigkeit einer regelmäßigen Kontrolle der Gesamt-Kreatin-Kinase oder anderer Muskelenzymwerte im Plasma bei asymptomatischen Patienten, die mit Statinen behandelt werden. Wenn die Kreatin-Kinase (CK) bestimmt werden muss, sollte dies nicht nach starker körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen einer anderen plausiblen Erklärung für eine CK-Erhöhung erfolgen, da hierdurch die Interpretation der Ergebnisse erschwert wird.
Vor der Behandlung
Ebenso wie alle anderen Statine sollten Ärzte auch Fluvastatin bei Patienten mit einer Prädisposition für Rhabdomyolyse und deren Komplikationen nur mit besonderer Vorsicht verordnen. In den folgenden Situationen sollte vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin eine Bestimmung der Kreatin-Kinase durchgeführt werden:
- Einschränkung der Nierenfunktion.
- Hypothyreose.
- Erbliche Muskelkrankheiten in der Eigen- oder der Familienanamnese.
- Muskeltoxische Reaktionen auf eine vorangehende Behandlung mit einem Statin oder Fibrat.
- Alkoholmissbrauch.
- Sepsis.
- Hypotonie.
- Starke Muskelzuckungen.
- Größere chirurgische Eingriffe.

- Schwere metabolische, endokrine oder Elektrolyterkrankungen.
- Bei älteren Patienten (Alter >70 Jahre) sollte die Notwendigkeit entsprechender Bestimmungen anhand des Vorliegens weiterer Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ermittelt werden.

Unter diesen Umständen ist das mit der Behandlung einhergehende Risiko sorgfältig gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Zudem sollte eine klinische Überwachung erfolgen. Wenn die CK-Werte bereits vor Beginn der Behandlung signifikant auf mehr als das 5-fache des oberen Normwertes (ONW) erhöht sind, sollte die Messung innerhalb von 5 bis 7 Tagen wiederholt werden, um das Ergebnis zu sichern. Sind die CK-Werte dann weiterhin deutlich erhöht (> 5 x ONW), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Wenn bei Patienten unter Fluvastatin Muskelbeschwerden wie Schmerzen, Schwäche oder Krämpfe auftreten, sollte der CK-Wert bestimmt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Wert deutlich (>5 x ONW) erhöht ist.

Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und tägliche Beschwerden verursachen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte nur auf ≤5 x ONW 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), 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 bzw. Fluvastatin mit Colchizin berichtet. Fluvastatin Sandoz sollte bei Patienten, die solche Begleitarzneimittel erhalten, nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Fluvastatin Sandoz darf nicht gleichzeitig mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beedigung einer Fusidinsäure-Behandlung eingenommen werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger

Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darüber zu informieren, 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.

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

Interstitielle Lungenerkrankung

Einzelfälle einer interstitiellen Lungenerkrankung wurden bei einigen Statinen berichtet, besonders bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.8). Charakteristische Anzeichen können Dyspnoe, Husten ohne Auswurf und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) sein. Wenn ein Patient möglicherweise eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt, sollte die Statin-Behandlung abgebrochen werden.

Diabetes Mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI> 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Pädiatrische Patienten

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 potentiellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da nur sehr begrenzte Erfahrungen für diese Gruppe vorliegen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Es stehen keine Daten zur Anwendung von Fluvastatin bei Patienten mit dieser sehr seltenen Erkrankung

zur Verfügung, die als homozygote familiäre Hypercholesterinämie bezeichnet wird.

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 der anderen Lipidsenker. Bei Patienten, die andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zusammen mit irgendeinem dieser Wirkstoffe einnahmen, wurde ein erhöhtes Risiko für Myopathie und/oder Rhabdomyolyse festgestellt. Die Vorteile und Risiken einer kombinierten Behandlung müssen sorgfältig abgewogen werden, solche Kombinationen dürfen nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchizin

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

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 bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Pravastatin Sandoz während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe auch 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 erhielten, haben gezeigt, dass die Fluvastatin-Exposition (AUC) und die Spitzenkonzentration (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 nur mit Vorsicht angewendet werden. In Kombination mit Ciclosporin sollte die Anfangs- und Erhaltungsdosis 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 (bei 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, 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, bei Änderungen der Dosierung sowie nach dem Absetzen von Fluvastatin 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 Beweise dafür vorliegen, dass die lipidsenkende Wirksamkeit von Fluvastatin dadurch beeinträchtigt 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, 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 ca. 50%, 69% bzw. 121%. Glibenclamid (5 – 20 mg pro Tag) erhöhte die mittlere C_{max} und die AUC von Fluvastatin um 44% bzw. 51%. In dieser Studie fanden sich keine Veränderungen der Glucose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel. Patienten, die gleichzeitig mit Glibenclamid und Fluvastatin behandelt werden, müssen jedoch weiterhin in angemessener Form überwacht werden, wenn die Fluvastatin-Dosis bei ihnen auf 80 mg pro Tag gesteigert wird.

Anionenaustauscherharze

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-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_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-Arzneimittel

Wird Fluvastatin gleichzeitig mit Propranolol, Digoxin, Losartan, Clopidogrel oder Amlodipin verabreicht, kommt es nicht zu klinisch relevanten Wechselwirkungen. Auf der Basis der pharmakokinetischen Daten sind bei gleichzeitiger Gabe von Fluvastatin und diesen Wirkstoffen keine spezifischen Überwachungsmaßnahmen oder Dosisanpassungen 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.

Grapefruit-Saft

Basierend auf dem Mangel an Interaktion von Fluvastatin mit anderen CYP3A4 Substraten, wird nicht erwartet, dass Fluvastatin und Grapefruit-Saft einander beeinflussen.

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 Sandoz 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 biologischen Wirkstoffen vermindern, die aus Cholesterin gebildet werden, könnten sie bei einer Verabreichung an Schwangere fötale Schädigungen verursachen. Daher ist Fluvastatin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Aufgrund von präklinischen Daten wird erwartet, dass Fluvastatin mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Es gibt nur unzureichende Information über die Auswirkungen von Fluvastatin auf das Neugeborene/Kleinkind.
Fluvastatin Sandoz ist während der Stillzeit 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 angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind leichte gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen und Kopfschmerzen.
Arzneimittelnebenwirkungen werden nach MedDRA Systemorganklassen eingeteilt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen mit abnehmender Bedeutung angegeben. Zusätzlich werden folgende Häufigkeitsangaben (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 aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Urtikaria
Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Sehr selten: Parästhesien, Dysästhesien, Hypästhesien, die auch im Zusammenhang mit den zu Grunde liegenden Fettstoffwechselstörungen auftreten können

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Angioödem, Gesichtsödem und andere Hautreaktionen (z.B. Ekzem, Dermatitis, bullöses Exanthem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Myalgie, Muskelschwäche, Myopathie
Sehr selten: Rhabdomyolyse, Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen, Myositis.
Nicht bekannt: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt*: erektile Dysfunktion

Untersuchungen

Häufig: erhöhte Blutkreatinphophokinase, erhöhte Bluttransaminasen

* Auf Basis der Erfahrungen mit Fluvastatin Sandoz nach Markteinführung über Berichte aus der Spontanerfassung und Literaturfälle. Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population unbekannter Größe berichtet werden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit verlässlich einzustufen. Sie werden daher als „nicht bekannt“ kategorisiert.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen beobachtet:

- Schlafstörungen einschließlich Schlaflosigkeit und Albträume
- Gedächtnisverlust
- sexuelle Dysfunktion
- Depression
- seltene Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, besonders bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.

Pädiatrische Patienten

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Das Sicherheitsprofil von Fluvastatin für Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde an 114 Patienten im Alter von 9 - 17 Jahren in zwei offenen, nicht kontrollierten 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.

Untersuchungen

Biochemische Anomalien der Leberfunktion wurden mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und anderen Lipidsenkern in Zusammenhang gebracht. Basierend auf einer gepoolten Analyse von kontrollierten klinischen Studien kam es bei Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase-Spiegeln zu einem Anstieg auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (ONW) um 0,2% bei Fluvastatin Kapseln 20 mg/Tag, 1,5% bis 1,8% bei Fluvastatin Kapseln 40mg/Tag, 1,9% bei Fluvastatin Sandoz Retardtabletten 80 mg/Tag und bei 2,7% bis 4,9% bei zweimal täglich 40 mg Fluvastatin Kapseln. Die meisten Patienten mit diesen abnormalen biochemischen Ergebnissen waren asymptomatisch. Markante Erhöhungen des CK-Spiegels auf mehr als das Fünffache des ONW traten bei einer geringen Anzahl der Patienten auf (0,3-1,0%).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bis jetzt gibt es nur begrenzte Erfahrung mit einer Überdosierung von Fluvastatin. Es gibt keine besondere Behandlung für eine Fluvastatin-Überdosierung. Sollte eine Überdosierung auftreten, sollte der Patient symptomatisch behandelt und, falls erforderlich, sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Leberfunktionstests und Serum-CK-Spiegel sollen 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, eine Vorstufe von Sterolen 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 senkt das Gesamt-C, das LDL-C, Apolipoprotein B und Triglyzeride und erhöht den HDL-C bei Patienten mit Hypercholesterinämie und kombinierter Hyperlipidämie.

In 12 Placebo-kontrollierten Studien an Patienten mit Typ IIa oder IIb Hyperlipoproteinämie wurde Fluvastatin allein an 1.621 Patienten verabreicht, in einem täglichen Dosisbereich von 20 mg, 40 mg und 80 mg (2-mal täglich 40 mg) über mindestens 6 Wochen. In einer 24-Wochen Analyse, erzeugten Tagesdosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg eine signifikante Senkung von Gesamt-C, LDL-C und Apolipoprotein-B sowie TG und führte zu einem Anstieg des HDL-C (siehe Tabelle 1).

Fluvastatin 80 mg Retardtabletten wurden an über 800 Patienten in drei ausschlaggebenden Versuchen über 24 Wochen aktive Behandlungszeit verabreicht und mit der Gabe von 40 mg Fluvastatin ein- oder zweimal täglich verglichen. Gegeben als Einzeldosis von 80 mg, senkt Fluvastatin den Gesamt-C, LDL-C, TG und Apolipoprotein-B erheblich (siehe Tabelle 1).

Ein therapeutisches Ansprechen wird innerhalb von 2 Wochen gut etabliert und ein maximales Ansprechen wird innerhalb von 4 Wochen erreicht. Nach vier Wochen Behandlungsdauer wurde der mittlere LDL-C um 38% gesenkt und in der 24. Woche (Endpunkt) war der mittlere LDL-C um 35% gesenkt. Es wurde auch ein erheblicher Anstieg des HDL-C beobachtet.

Tabelle 1 Mittlere Prozentveränderung der Lipidparameter von der Basislinie bis zur 24 Woche Placebo-kontrollierte Studie (Fluvastatin Kapseln) und aktiv kontrollierte Versuche (Fluvastatin Retardkapseln)

	Total-C		***TG***		***LDL-C***	
Dosis	***N***	***% Δ***	***N***	***% Δ***	***N***	***% Δ***
Alle Patienten						
Fluvastatin 20 mg[1]	747	-17	747	-12	747	-22
Fluvastatin 40 mg[1]	748	-19	748	-14	748	-25
Fluvastatin 40 mg zweimal täglich[1]	257	-27	257	-18	257	-36
Fluvastatin 80 mg[2]	750	-25	750	-19	748	-35
Basislinie TG ≥200 mg/dl						
Fluvastatin 20 mg[1]	148	-16	148	-17	148	-22
Fluvastatin 40 mg[1]	179	-18	179	-20	179	-24
Fluvastatin 40 mg zweimal täglich[1]	76	-27	76	-23	76	-35
Fluvastatin 80 mg[2]	239	-25	239	-25	237	-33

	Apo B		***HDL-C***	
Dosis	***N***	***% Δ***	***N***	***% Δ***
Alle Patienten				
Fluvastatin 20 mg[1]	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg[1]	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg zweimal täglich[1]	232	-28	257	+6
Fluvastatin 80 mg[2]	745	-27	750	+7

Basislinie TG ≥200 mg/dl				
Fluvastatin 20 mg[1]	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg[1]	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg zweimal täglich[1]	69	-28	76	+9
Fluvastatin 80 mg[2]	235	-27	239	+11

[1] Daten für Fluvastatin von 12 Placebo-kontrollierten Studien
[2] Daten für Fluvastatin 80 mg Tabletten von drei 24-wöchigen kontrollierten Studien

In der „Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS)“ wurden mittels quantitativer Koronarangiographie die Auswirkungen von Fluvastatin auf die Koronarsklerose bei männlichen und weiblichen Patienten (Alter 35 bis 75 Jahre) mit leichter bis mittelschwerer Hypercholesterinämie und Basis LDL-C zu Studienbeginn von 3,0 bis 4,9 mmol/l (115 bis 190 mg/dl) und koronarer Herzkrankheit untersucht. In dieser randomisierten, doppelblinden kontrollierten klinischen Studie wurden 429 Patienten entweder mit 40 mg Fluvastatin pro Tag oder mit Placebo behandelt. Quantitative koronare Angiogramme wurden zu Beginn und nach 2,5 Behandlungsjahren evaluiert und in 340 von 429 Patienten ausgewertet. Die Fluvastatin-Behandlung verlangsamte die Progression koronarer atherosklerotischer Läsionen um 0,072 mm (95% Konfidenzintervall zur Behandlungsdifferenz von -0.1222 bis -0.022 mm) über 2,5 Jahre gemessen als Abnahme des minimalen Lumendurchmessers (Fluvastatin -0,028 mm vs. Placebo -0,100 mm. Es wurde kein direkter Zusammenhang zwischen den angiografischen Ergebnissen und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet.

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

In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie reduzierte Fluvastatin (n=844) in einer Dosis von 80 mg pro Tag über einen Zeitraum von 4 Jahren das Risiko für das erste MACE im Vergleich zu Placebo (n=833) signifikant um 22% (p = 0,013). Der primäre Endpunkt von MACE war bei 21,4% der mit Fluvastatin behandelten Patienten gegenüber 26,7% bei Patienten mit Placebo-Behandlung (absolute Risikodifferenz 5,2%; 95% CI: 1,2 bis 9,3).

Diese günstigen Effekte waren bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung besonders ausgeprägt.

Pädiatrische Patienten

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 Buben und 48 Mädchen) erhielten entweder Fluvastatin 20 mg/Tag bis 40 mg zweimal täglich oder als Fluvastatin 80 mg Retardtabletten einmal täglich, wobei ein auf dem LDL-Cholesterin-Response basierendes Dosistitrationsschema verwendet wurde.

In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Buben im Alter von 9 – 12 Jahren mit einem LDL-Cholesterinspiegel über der 90. Altersperzentile und einem Elternteil mit primärer Hypercholesterinämie sowie entweder mit vorzeitiger ischämischer Herzerkrankung oder Sehnenxanthom in der Familienanamnese eingeschlossen. 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 20 mg Fluvastatin einmal täglich. 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 bis 16 Jahren eingeschlossen, 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 koronare Herzerkrankungen, 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 einmal täglich Fluvastatin 20 mg. 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 post-pubertär (n=69 evaluiert hinsichtlich Wirksamkeit)

In der ersten Studie (in präpubertären Buben) 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 bis 8,7 mmol/l). In der zweiten Studie (in pubertären und post-pubertären Mädchen und Buben) senkten Tagesdosen zwischen 20 und 80 mg die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22% bzw. 28%. Der durchschnittlich erreichte LDL-Cholesterinwert betrug

159 mg/dl, das entsprechend 4,1 mmol/l (Bereich: 90 bis 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 gesunden Freiwilligen nach oraler Nüchterneinnahme einer Lösung rasch und vollständig (98%) resorbiert. Nach oraler Gabe von 80 mg Retardtabletten und im Vergleich zu den Kapseln war die Resorption von Fluvastatin fast 60% langsamer, während die durchschnittliche Verweildauer von Fluvastatin um ca. 4 Stunden erhöht war. Nach einer Mahlzeit wird der Wirkstoff langsamer resorbiert.

Verteilung

Fluvastatin erreicht seinen Haupteffekt in der Leber, die auch das Hauptorgan für seinen Metabolismus ist. Die absolute Bioverfügbarkeit bemessen an der systemischen Blutkonzentration ist 24%. Das apparente Verteilungsvolumen der Substanz beträgt 330 l. Mehr als 98% des zirkulierenden Wirkstoffes sind an Plasmaproteine gebunden, wobei das Ausmaß der Proteinbindung weder durch die Fluvastatin-Konzentration noch durch Warfarin, Salizylsäure oder Glibenclamid beeinflusst wird.

Metabolisierung

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 Cytochrom-P450-(CYP450)-Stoffwechselwege zur Verfügung; der Metabolismus von Fluvastatin ist daher relativ unempfindlich gegenüber einer CYP450-Hemmung.
Fluvastatin hemmte 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 ^{3}H-Fluvastatin an gesunde Freiwillige werden etwa 6% der Radioaktivität im Urin und etwa 93% in den Faeces 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- Plasma -konzentrationen 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 Plasmakonzentration von Fluvastatin zeigt in der Allgemeinbevölkerung keine von Alter oder Geschlecht abhängigen Unterschiede. 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 sind keine pharmakokinetischen Daten von Kindern verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die konventionellen Studien, einschließlich Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Kanzerogenität und Toxizität in Reproduktionsstudien zeigten keine anderen Risiken für Patienten als die durch den pharmakologischen Wirkmechanismus erwarteten. Eine Anzahl von Veränderungen wurden während Toxizitätsstudien festgestellt, welche für HMG-CoA Reduktase-Hemmer üblich sind. Basierend auf klinischen Beobachtungen werden bereits Leberfunktionstests empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Weitere, bei Tieren beobachtete Toxizität war entweder nicht für die Anwendung am Menschen relevant oder trat bei Expositionsspiegeln auf, die deutlich über der maximalen, an Menschen verwendeten Dosis liegen und haben daher geringen klinischen Einfluss. Trotz der theoretischen Berücksichtigung der Rolle von Cholesterin bei der Entwicklung des Embryos, zeigen Tierstudien kein embryotoxisches und teratogenes Potential von Fluvastatin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt der Kapsel:

Calciumcarbonat,
mikrokristalline Cellulose,
vorverkleisterte Stärke,
Talkum,
Natriumhydrogencarbonat,
Magnesiumstearat.

Hartgelatinekapsel:
Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Eisenoxid rot (E 172),
Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
OPA/ Al/ PVC/ Al-Blister: 3 Jahre.
HDPE-Flasche: 3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche: 4 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
OPA/ Al/ PVC/ Al-Blister: Nicht über 25° C lagern
HDPE-Flasche: Nicht über 25° C lagern
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Fluvastatin Sandoz 20 mg - Hartkapseln: OPA/Al/PVC/Al-Blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 490 Hartkapseln
HDPE-Flasche mit PP-Deckel: 98 Hartkapseln
Fluvastatin Sandoz 40 mg - Hartkapseln: OPA/Al/PVC/Al-Blister: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 490 Hartkapseln
HDPE-Flasche mit PP-Deckel: 98 Hartkapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Sandoz GmbH,
6250 Kundl,
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–27223

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
15. Oktober 2007 / 16. Oktober 2010

10. Stand der Information
März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.