

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lescol® 20 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fluvastatin (als Fluvastatin-Natrium)

Jede Kapsel enthält 21,06 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 20 mg Fluvastatin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Kappe: dunkel rot-braun, opak

Unterteil: schwach gelb, opak; Bedruckung „XU 20 mg“ (rote Tinte)t

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dyslipidämie

Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (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

Dosierung

Erwachsene

Dyslipidämie

Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lescol/ auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten 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-Reduktion um < 25 % benötigen, kann eine Anfangsdosis von 20 mg Fluvastatin abends gegeben werden. Bei Patienten, die eine LDL-C-Reduktion um ≥ 25 % benötigen, liegt die empfohlene Anfangsdosis bei 40 mg Fluvastatin abends. Die Dosis kann auf bis zu 80 mg Fluvastatin täglich auftitriert werden, gegeben in Form einer Einzeldosis (80mg

Retardfilmtablette) zu einer beliebigen Tageszeit oder als 40-mg Fluvastatin zweimal täglich (eine Dosis morgens und eine Dosis abends).

Die maximale lipidsenkende Wirkung wird unabhängig von 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.

Lescol ist wirksam als Monotherapie. Wenn Lescol in Kombination mit Colestyramin oder anderen Austauschharzen verabreicht wird, sollte das Arzneimittel mindestens 4 Stunden nach dem Austauschharz gegeben werden, um signifikante Wechselwirkungen infolge einer Bindung des Arzneimittels an das Austauschharz 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).

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Vor Beginn einer Behandlung mit Lescol/ bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sollten die Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte.

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei einer Kapsel Lescol 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 Fluvastatin zu 40 mg zweimal täglich oder als 80 mg Fluvastatin Retardfilmtablette einmal täglich.

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Lescol wird über die Leber eliminiert, und weniger als 6 % einer verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Eine leichte bis schwere Niereninsuffizienz bleibt ohne Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Fluvastatin. Bei diesen Patienten ist daher keine Dosisanpassung erforderlich. Da es jedoch nur geringe Erfahrung mit Dosen > 40 mg/Tag bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatininclearance < 0,5 ml/s oder 30 ml/min) gibt, sollten solche Dosen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Lescol ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder einer unklaren anhaltenden Erhöhung der Transaminasen im Serum kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Population

Es ist keine Dosisanpassung bei dieser Population erforderlich.

Art der Anwendung

Lescol Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden und sind als Ganzes mit einem Glas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Lescol ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit aktiver Lebererkrankung oder einer unklaren anhaltenden Erhöhung der Transaminasen im Serum (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

In Spontanmeldungen nach Vermarktung wurden Fälle von tödlichem und nichttödlichem Leberversagen mit Statinen einschließlich Lescol berichtet. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit der Lescol-Behandlung festgestellt wurde, sollten die Patienten angehalten werden, alle möglichen Symptome oder Anzeichen von Leberversagen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Gelbsucht, verschlechterte Gehirnfunktion, leichtes Auftreten von blauen Flecken und Blutungen) zu berichten. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Wie bei anderen Lipidsenkern wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn bzw. einer Dosiserhöhung und anschließend in regelmäßigen Abständen die Leberfunktionswerte zu bestimmen. Sollte es zu einem anhaltenden Anstieg der Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts kommen, ist die Behandlung zu beenden. In sehr seltenen Fällen wurde eine möglicherweise arzneimittelbedingte Hepatitis beobachtet, die nach dem Absetzen der Behandlung wieder abgeklungen ist.

Lescol sollte bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese oder starkem Alkoholkonsum mit Vorsicht angewendet werden.

Skelettmuskulatur

Während einer Behandlung mit Fluvastatin ist es selten zu einer Myopathie gekommen. Über Myositis und Rhabdomyolyse wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Bei Patienten mit unklaren diffusen Myalgien, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche und/oder einer deutlichen Erhöhung der Kreatinkinase (CK) ist an eine Myopathie, Myositis oder Rhabdomyolyse zu denken. Die Patienten sollten daher angewiesen werden, unklare Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche sofort zu berichten, vor allem bei gleichzeitigem Krankheitsgefühl oder Fieber.

Wechselwirkung mit Fusidinsäure

Lescol und systemische Formulierungen von Fusidinsäure dürfen nicht zeitgleich oder innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsende mit Fusidinsäure verabreicht werden. Wird die Behandlung mit Fusidinsäure für einen Patienten als unverzichtbar angesehen, sollte die Gabe von Statinen für die Zeitdauer der Behandlung mit Fusidinsäure unterbrochen werden. Es gibt Berichte über Rhabdomyolysen (einschließlich fataler Ausgänge) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls sie Anzeichen von Muskelschwäche, Schmerzen oder Spannungsgefühle an sich bemerken.

7 Tage nach der letzten Fusidinsäure-Dosis kann die Statin-Therapie wiederaufgenommen werden.

Falls in besonderen Fällen eine anhaltende systemische Gabe von Fusidinsäure erforderlich ist, wie zum Beispiel zur der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen, sollte die Notwendigkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Lescol und Fusidinsäure nur nach einer Einzelfallbewertung und unter engmaschiger medizinischer Kontrolle in Betracht gezogen werden.

Es wurde über sehr seltene Fälle von immunvermittelter nekrotisierender Myopathie (IMNM) während oder nach einer Behandlung mit Statinen berichtet. IMNM ist klinisch durch eine proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase gekennzeichnet, die trotz Absetzen der Statin-Behandlung bestehen bleiben.

Kreatinkinase-Messungen

Bisher spricht nichts dafür, dass bei asymptomatischen Patienten unter Behandlung mit Statinen die Gesamt-CK-Werte oder andere Muskelenzymwerte im Plasma routinemäßig überwacht werden müssen. Wenn die CK-Werte bestimmt werden müssen, sollte dies nicht nach starker körperlicher Belastung oder bei Vorliegen einer anderen plausiblen Erklärung für eine CK Erhöhung erfolgen, da die Interpretation der Werte dadurch erschwert wird.

Vor der Behandlung

Wie alle Statine sollte auch Fluvastatin bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse und deren Komplikationen mit Vorsicht verordnet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin sollte in folgenden Situationen eine Messung der Kreatinkinase erfolgen:

- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypothyreose
- Erbliche Muskelkrankheiten in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Unter vorangegangener Behandlung mit Statinen oder Fibraten aufgetretene Muskelttoxizität
- Alkoholmissbrauch
- Sepsis
- Hypotonie
- Starke Muskelzuckungen
- Größere chirurgische Eingriffe
- Schwere metabolische, endokrine oder Elektrolyterkrankungen
- Bei älteren Patienten (Alter > 70 Jahre) sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung auf Grundlage des Vorliegens von weiteren prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse ermittelt werden.

In solchen Situationen ist das mit der Behandlung einhergehende Risiko sorgfältig gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Zudem sollte eine klinische Überwachung erfolgen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (> 5x ULN; upper limit of normal; obere Normgrenze), sollte zur Bestätigung der Werte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine weitere Messung vorgenommen werden. Falls die CK-Ausgangswerte weiterhin signifikant erhöht sind (> 5x ULN), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Wenn es bei Patienten unter Fluvastatin zu Muskelsymptomen wie Schmerzen, Schwäche oder Krämpfen kommt, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Bei deutlich erhöhten Werten ($> 5x$ ULN) sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei stark ausgeprägten und mit täglichen Beschwerden einhergehenden Muskelsymptomen ist eine Beendigung der Behandlung zu erwägen, auch dann, wenn sich der Anstieg der CK-Werte auf $\leq 5x$ ULN beläuft.

Wenn die Symptome abgeklungen sind und sich die CK-Werte wieder normalisiert haben, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Fluvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin), Fibrate, Nikotinsäure oder Erythromycin in Kombination mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern erhalten hatten, wurde über ein erhöhtes Myopathierisiko berichtet. Nach der Markteinführung wurde unter einer gleichzeitigen Anwendung von Fluvastatin mit Ciclosporin und Fluvastatin mit Colchicinen in Einzelfällen über Myopathie berichtet. Lescol sollte bei Patienten, die derartige Begleitmedikationen erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurden Einzelfälle von interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Die Befunde können Dyspnoe, unproduktiven Husten und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Bei dem Verdacht, dass der Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, ist die Statin-Therapie abzusetzen.

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 $> 30\text{kg/m}^2$, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 Lescol 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 über die 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 Gabe von Fluvastatin mit Bezafibrat, Gemfibrozil, Ciprofibrat oder Niacin (Nikotinsäure) hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin oder der anderen Lipidsenker. Da bei Patienten unter Behandlung mit anderen HMG-CoA Reduktasehemmern in Kombination mit irgendeinem dieser Wirkstoffe ein erhöhtes Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisiko beobachtet wurde, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sorgfältig abgewogen und derartige Kombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicine

In Einzelfällen wurde eine muskelschädigende Wirkung, einschließlich Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Rhabdomyolyse, bei gleichzeitiger Anwendung mit Colchicinen berichtet. Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sollten sorgfältig abgewogen und derartige Kombinationen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Studien an Nierentransplantationspatienten weisen darauf hin, dass die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin (bis zu einer Dosis von 40 mg/Tag) bei Patienten unter einem stabilen Ciclosporin Regime nicht in klinisch relevantem Maß erhöht ist. Die Ergebnisse einer anderen Studie, in der nierentransplantierte Patienten unter einem stabilen Ciclosporin-Regime mit 80 mg Fluvastatin Retardfilmtabletten behandelt wurden, zeigten, dass die Exposition (AUC) und die Höchstkonzentration (C_{max}) von Fluvastatin gegenüber historischen Daten von gesunden Freiwilligen um das Zweifache erhöht waren. Obwohl diese Anstiege der Fluvastatinspiegel nicht klinisch signifikant waren, sollte diese Kombination mit Vorsicht angewendet werden. Anfangs- und Erhaltungsdosis von Fluvastatin sollten bei Kombination mit Ciclosporin so niedrig wie möglich sein.

Lescol Kapseln (40 mg Fluvastatin) hatten bei gleichzeitiger Gabe keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin.

Warfarin und andere Cumarinderivate

In einer Studie an gesunden Freiwilligen hatte die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin und Warfarin (als Einmalgabe) im Vergleich zu Warfarin alleine keine nachteiligen Auswirkungen auf die Warfarin-Konzentrationen im Plasma und die Prothrombinzeit. Bei Patienten, die gleichzeitig Fluvastatin und Warfarin oder andere Cumarinderivate erhalten hatten, wurde jedoch sehr selten über vereinzelte Blutungsepisoden und/oder eine verlängerte Prothrombinzeit berichtet. Bei Patienten, die Warfarin oder andere Cumarinderivate erhalten, sollte daher zu Beginn der Behandlung mit Fluvastatin, bei Absetzen der Behandlung sowie bei Dosisänderungen die Prothrombinzeit kontrolliert werden.

Rifampicin (Rifampin)

Die Anwendung von Fluvastatin bei gesunden Freiwilligen, die mit Rifampicin (Rifampin) vorbehandelt wurden, ging mit einer um etwa 50 % verminderten Bioverfügbarkeit von Fluvastatin einher. Obwohl bisher keine klinischen Hinweise auf eine Veränderung der lipidsenkenden Wirkung von Fluvastatin vorliegen, kann bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit Rifampicin (z. B. zur Behandlung einer Tuberkulose) eine entsprechende

Anpassung der Dosis von Fluvastatin erforderlich sein, um eine zufriedenstellende Senkung der Lipidspiegel zu gewährleisten.

Orale Antidiabetika

Bei Patienten, die zur Behandlung eines nicht insulinabhängigen (Typ 2) Diabetes mellitus (NIDDM) orale Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid [Glyburid], Tolbutamid) erhalten, führt die zusätzliche Gabe von Fluvastatin nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Blutzuckerkontrolle. Bei NIDDM-Patienten unter Behandlung mit Glibenclamid (n = 32) führte die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin (40 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen) zu einer Erhöhung der mittleren $C_{\max}$, der AUC und der $t_{1/2}$ von Glibenclamid um etwa 50 %, 69 % bzw. 121 %. Glibenclamid (5 bis 20 mg täglich) induzierte einen Anstieg der mittleren $C_{\max}$ und AUC von Fluvastatin um 44 % bzw. 51 %. In dieser Studie waren keine Veränderungen der Glucose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel festzustellen. Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Glibenclamid (Glyburid) und Fluvastatin sind jedoch weiterhin in geeigneter Weise zu überwachen, wenn die Dosis von Fluvastatin auf 80 mg täglich erhöht wird.

Ionenaustauscherharze

Fluvastatin sollte mindestens 4 Stunden nach dem Austauscherharz (z. B. Colestyramin) angewendet werden, um signifikante Wechselwirkungen infolge einer Bindung des Arzneimittels an das Austauscherharz zu vermeiden.

Fluconazol

Bei gesunden Freiwilligen, die mit Fluconazol (CYP2C9-Hemmer) vorbehandelt wurden, kam es nach der Gabe von Fluvastatin zu einem Anstieg der Exposition und der Plasmaspitzenpiegel von Fluvastatin um etwa 84 % bzw. 44 %. Obwohl es keine klinischen Hinweise auf ein geändertes Sicherheitsprofil von Fluvastatin bei Patienten, die 4 Tage mit Fluconazol vorbehandelt wurden, gab, sollte Fluvastatin nur mit Vorsicht gemeinsam mit Fluconazol angewendet werden.

Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin mit Cimetidin, Ranitidin oder Omeprazol führt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Fluvastatin, die jedoch nicht klinisch relevant ist.

Phenytoin

Das Ausmaß der Änderungen in der Pharmakokinetik von Phenytoin bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvastatin ist relativ gering und klinisch nicht signifikant. Daher ist eine routinemäßige Überwachung des Plasmaspiegels von Phenytoin während der gleichzeitigen Anwendung von Fluvastatin ausreichend.

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Gabe von Fluvastatin mit Propranolol, Digoxin, Losartan oder Amlodipin kommt es nicht zu klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Auf Grundlage der pharmakokinetischen Daten ist keine spezielle Überwachung oder Dosisanpassung erforderlich, wenn Fluvastatin gemeinsam mit diesen Wirkstoffen angewendet wird.

Itraconazol und Erythromycin

Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin mit den hoch wirksamen Cytochrom-P450-(CYP) 3A4-Hemmern Itraconazol und Erythromycin hat nur einen minimalen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin. Da dieses Enzym nur in geringem Maß an der Verstoffwechslung von Fluvastatin beteiligt ist, dürfte ein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von

Fluvastatin durch andere CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ciclosporin) unwahrscheinlich sein.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie inklusive Rhabdomyolyse kann durch die kombinierte Anwendung von systemischer Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Interaktion (sei er pharmakodynamisch oder pharmakokinetischer Art oder beides) ist noch unbekannt. Es gibt Berichte über Rhabdomyolysen (einschließlich fataler Ausgänge) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten.

Sofern eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Lescol während der Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure unterbrochen werden. Bitte Abschnitt 4.4 beachten.

Grapefruitsaft

Da Fluvastatin nicht mit anderen CYP3A4-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 Lescol schwanger wird, ist die Behandlung zu beenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Fluvastatin während der Schwangerschaft vor.

Da HMG-CoA-Reduktasehemmer die Synthese von Cholesterin und möglicherweise von anderen biologisch aktiven Cholesterinderivaten reduzieren, könnte es im Fall einer Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Feten kommen. Aus diesem Grund ist Lescol während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Basierend auf den 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.

Lescol ist bei stillenden Müttern 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 Untersuchungen zu den Auswirkungen von Fluvastatin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen bestehen in milden gastrointestinalen Symptomen, Insomnie und Kopfschmerzen.

Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach Systemorganklassen gemäß MedRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der Häufigsten, aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt. Weiterhin werden die Häufigkeitsangaben für jede Nebenwirkung nach der folgenden Definition (CIOMS III) angegeben: 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).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Urtikaria)

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Sehr selten: Parästhesie, Dysästhesie, Hypästhesie, die auch in Verbindung mit der zugrunde liegenden Hyperlipidämie auftreten können

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt*: Interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Abdominalschmerzen, Dyspepsie

Sehr selten: Pankreatitis

Nicht bekannt*: Diarrhoe

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-ähnliches Syndrom, Myositis

Nicht bekannt: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt*: Erektile Dysfunktion

Untersuchungen

Häufig: Erhöhte Blutkreatininphosphokinase, erhöhte Bluttransaminasen

-
- * Auf Basis der Erfahrungen mit Lescol/Lescol MR 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 im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Insomnie und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Sexualstörungen
- Depression
- Diabetes mellitus: die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI $> 30\text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.
- Tendinopathie in manchen Fällen mit Sehnenruptur als Komplikation

Pädiatrische Population

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-Reduktasehemmern 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 Dreifache der ULN 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 Retardfilmtabletten 80 mg/Tag und 2,7 % bis 4,9 % der Patienten unter Fluvastatin Kapseln 40 mg zweimal täglich. Die Mehrzahl der Patienten mit diesen abnormen Werten zeigte dabei keine Symptome. Zu ausgeprägten Anstiegen der CK-Spiegel auf mehr als das Fünffache der ULN 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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
ÖSTERREICH,
Fax: +43 (0) 50 555 36207,
Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung mit einer Überdosierung von Fluvastatin ist bisher begrenzt. Für den Fall einer Überdosierung von Lescol 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-Reduktasehemmer, ATC-Code: C10A A04

Fluvastatin ist ein vollsynthetischer cholesterinsenkender Wirkstoff, der die HMG-CoA Reduktase kompetitiv hemmt. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Umwandlung von HMG CoA in Mevalonsäure, einer Vorstufe der Sterole, zu denen auch das Cholesterin gehört. Fluvastatin wirkt hauptsächlich in der Leber und liegt als Razemat zweier Erythro-Enantiomere vor, wobei eines dieser Enantiomere für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist. Die Hemmung der Cholesterinbiosynthese führt zu einer Senkung des Cholesteringehalts in Leberzellen, wodurch die Synthese von LDL-Rezeptoren stimuliert und damit die Aufnahme von LDL-Partikeln erhöht wird. Diese Mechanismen bewirken letztlich eine Senkung der Cholesterinkonzentration im Plasma.

Lescol 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 Lescol (Fluvastatin Kapseln) in täglichen Dosierungen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (40 mg zweimal 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).

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

Das therapeutische Ansprechen wird innerhalb von zwei 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.

Tabelle 2 Mediane prozentuale Veränderung der Lipidwerte zwischen Studienbeginn und Woche 24
Placebokontrollierte Studien (Fluvastatin 20mg und 40mg Kapseln) und verumkontrollierte Studien (Fluvastatin 80mg Retardfilmtabletten)

	Gesamt-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
Dosis	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ

Alle Patienten										
Fluvastatin Kapseln 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin Kapseln 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin Kapseln 40 mg zweimal täglich ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin Retardfilmtabletten 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
TGAusgangswert ≥ 200 mg/dl										
–Fluvastatin Kapseln 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin Kapseln 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin Kapseln 40 mg zweimal täglich ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin Retardfilmtabletten 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Daten zu Fluvastatin Kapseln aus 12 placebokontrollierten Studien

² Daten zu Fluvastatin Retardfilmtabletten 80 mg aus drei 24-wöchigen kontrollierten Studien

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 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 die Wirkung von Fluvastatin auf schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE; major adverse cardiac events, d. h. Herztod, nichttödlicher Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht, die sich zuvor einer erfolgreichen perkutanen Koronarintervention unterzogen hatten. An der Studie nahmen Patienten und Patientinnen (18 bis 80 Jahre alt) mit Gesamt-C-Ausgangswerten in einem Bereich von 3,5 bis 7,0 mmol/l (135 bis 270 mg/dl) teil. In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bewirkte Fluvastatin (n = 844), verabreicht mit einer Dosis von 80 mg täglich über 4 Jahre, eine signifikante Reduktion des Risikos eines ersten MACE um 22 % (p = 0,013) gegenüber Placebo (n = 833). 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 günstigen Wirkungen waren besonders bemerkenswert bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung.

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lescol (Fluvastatin Kapseln) und Lescol MR (Fluvastatin Retardfilmtabletten) 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, nichtkontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei erhielten 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) Fluvastatin entweder als Fluvastatin Kapseln (20 mg/Tag bis 40 mg zweimal täglich) oder als Fluvastatin Retardfilmtabletten 80 mg einmal 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 Sehnenxanthom 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 Lescol 20 mg Kapseln täglich eingeleitet, wobei diese Dosis im Abstand von 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich (40 mg zweimal 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 Lescol 20 mg Kapseln täglich eingeleitet, wobei diese Dosis im Abstand von 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich (80 mg Fluvastatin Retardfilmtabletten) 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 Lescol 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 Lescol-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 Studienendpunkts 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 nach oraler Verabreichung einer Lösung bei nüchternen Freiwilligen rasch und vollständig (98 %) resorbiert. Nach oraler Gabe von Lescol MR (Fluvastatin Retardfilmtabletten) sowie im Vergleich zu den 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 mit einer verminderten Geschwindigkeit resorbiert.

Verteilung

Fluvastatin wirkt hauptsächlich in der Leber, die auch das wichtigste Organ für dessen Verstoffwechselung darstellt. Die auf Grundlage systemischer Blutkonzentrationen ermittelte absolute Bioverfügbarkeit beträgt 24 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z/f) des Arzneimittels beträgt 330 Liter. Mehr als 98 % des zirkulierenden Wirkstoffs werden an Plasmaproteine gebunden, und diese Bindung wird weder durch die Konzentration von Fluvastatin noch durch Warfarin, Salizylsäure oder Glyburid beeinflusst.

Biotransformation

Fluvastatin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Im Blut zirkulieren vorrangig Fluvastatin sowie der pharmakologisch inaktive Metabolit N-Desisopropyl-Propionsäure. Die hydroxylierten Metaboliten sind zwar pharmakologisch aktiv, zirkulieren jedoch nicht systemisch. Da mehrere alternative Cytochrom-P450-(CYP450-)Stoffwechselwege für die Biotransformation von Fluvastatin existieren, erweist sich die Metabolisierung von Fluvastatin als relativ unempfindlich gegenüber einer CYP450-Hemmung.

Fluvastatin induzierte ausschließlich eine Hemmwirkung auf die Metabolisierung von Substanzen, die über CYP2C9 verstoffwechselt werden. Obwohl demzufolge die Möglichkeit einer kompetitiven Wechselwirkung zwischen Fluvastatin und CYP2C9-Substraten wie zum Beispiel Diclofenac, Phenytoin, Tolbutamid und Warfarin besteht, deuten die klinischen Daten darauf hin, dass derartige Wechselwirkungen unwahrscheinlich sind.

Elimination

Bei gesunden Freiwilligen werden nach Verabreichung von ^3H -Fluvastatin etwa 6 % der Radioaktivität im Urin und 93 % der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden, wobei weniger als 2 % der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität auf Fluvastatin entfallen. Für die Clearance von Fluvastatin aus dem Plasma (CL/f) beim Menschen wurde ein Wert von $1,8 \pm 0,8$ l/min berechnet. Die Plasmakonzentrationen im Steady-State deuten nicht darauf hin, dass es nach Anwendung von 80 mg täglich zu einer Kumulation von Fluvastatin kommt. Nach oraler Gabe von 40 mg Fluvastatin belief sich die terminale Dispositionshalbwertszeit auf $2,3 \pm 0,9$ Stunden.

Merkmale bei Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin sind in der Allgemeinbevölkerung weder alters- noch geschlechtsabhängig. Dennoch wurde bei Frauen und älteren Menschen ein verstärktes Ansprechen auf die Behandlung verzeichnet. Da Fluvastatin überwiegend biliär ausgeschieden wird und einem ausgeprägten präsystemischen Metabolismus unterliegt, könnte es bei Patienten mit Leberinsuffizienz potentiell zu einer Wirkstoffkumulation kommen (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 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 und teratogenes Potenzial von Fluvastatin hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lescol 20 mg Kapseln:

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

Kappe: Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Gelatine

Unterteil: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Titandioxid (E171), Gelatine

Bedruckung

Eisenoxid rot (E172), Schellack, Propylenglykol, Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lescol 20 mg Kapseln abgepackt in weißen HDPE-Flaschen:

2 Jahre

Lescol 20mg Kapseln abgepackt in Alu/Alu-Blister: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lescol 20 mg Kapseln:

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lescol 20 mg Kapseln:

weiße HDPE-Flaschen mit weißer HDPE-Schraubkappe.

Packungen mit 30, 50 und 100 (2x50 oder 1x100) Kapseln

Spitalspackung mit 300 und 600 Kapseln

Alu/Alu-Blister

Packungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90 und 98 Kapseln

Spitalspackung mit 28, 56, 98 und 490 Kapseln

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

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lescol 20 mg: 1-21011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Lescol 20 mg: 26. Juni 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Lescol 20 mg: 27. Februar 2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig