



# Fluvastatin Winthrop® 20 mg Hartkapseln Fluvastatin Winthrop® 40 mg Hartkapseln

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fluvastatin Winthrop® 20 mg Hartkapseln  
Fluvastatin Winthrop® 40 mg Hartkapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

### Fluvastatin Winthrop® 20 mg Hartkapseln:

1 Kapsel enthält 21,06 mg Fluvastatin-Natrium entsprechend 20 mg Fluvastatin.

Sonstiger Bestandteil: 1 Kapsel enthält 5 mg hydriertes Rizinusöl, siehe Abschnitt 4.4.

### Fluvastatin Winthrop® 40 mg Hartkapseln:

1 Kapsel enthält 42,12 mg Fluvastatin-Natrium entsprechend 40 mg Fluvastatin.

Sonstiger Bestandteil: 1 Kapsel enthält 10 mg hydriertes Rizinusöl, siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

### Fluvastatin Winthrop® 20 mg Hartkapseln:

Weiß-opake/orange-opake Hartkapsel der Größe 3.

### Fluvastatin Winthrop® 40 mg Hartkapseln:

Weiß-opake/fleischfarben-opake Hartkapsel der Größe 1.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Als Zusatztherapie zu einer Diät zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (Fredrickson Typ IIa und IIb).

Sekundärprävention koronarer Ereignisse nach perkutaner Koronarintervention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vor Beginn der Behandlung sollten andere Ursachen für die Hypercholesterinämie ausgeschlossen und die Patienten auf eine cholesterinarme Diät eingestellt werden. Die Diät sollte während der Behandlung fortgesetzt werden.

Die Fluvastatin-Kapseln werden am Abend, unabhängig von einer Mahlzeit, eingenommen. Die Kapseln werden unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen.

#### Hypercholesterinämie:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 bis 40 mg Fluvastatin einmal täglich. Bei Patienten, die auf eine niedrige Dosis nicht ansprechen, kann diese entsprechend den Ausgangswerten für das LDL-Cholesterin und den therapeutischen Zielen auf 40 mg Fluvastatin zweimal täglich erhöht werden.

#### Koronare Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention:

Die Dosis beträgt 40 mg zweimal täglich.

#### Verlangsamung des Fortschreitens einer koronaren Atherosklerose:

Die Dosis beträgt 40 mg täglich.

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 80 mg Fluvastatin.

Dosisanpassungen von Fluvastatin sollten frühestens nach 4 Wochen erfolgen und soll-

ten auf Messungen der LDL-Cholesterin-spiegel im Serum basieren.

Die lipidsenkende Wirkung von Fluvastatin wird durch die Kombination mit einem gallensäurebindenden Austauschharz (z. B. Cholestyramin) verstärkt. Fluvastatin sollte frühestens 4 Stunden nach einem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kinder

Fluvastatin wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit vorliegen.

#### Ältere Patienten

Studien mit älteren Patienten ergaben keinen Hinweis auf eine notwendige Dosisanpassung in dieser Patientengruppe.

#### Niereninsuffizienz

Fluvastatin wird in der Leber abgebaut. Weniger als 6% der gegebenen Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Fluvastatin ist bei Patienten mit leichter bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion unverändert. Eine Dosisanpassung ist in dieser Patientengruppe nicht notwendig.

#### Leberinsuffizienz

Fluvastatin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder nicht geklärten, anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder nicht geklärte, anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen, Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Myopathien (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fluvastatin bei Patienten vor, die an der seltenen so genannten homozygoten familiären Hypercholesterinämie leiden. Fluvastatin ist demzufolge zurzeit nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angezeigt.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung der Hyperlipidämie in Verbindung mit stark erhöhten Triglyceridwerten vor.

#### Leberfunktion

Fluvastatin ist bei Patienten mit Lebererkrankungen oder starkem Alkoholkonsum in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden. Da Fluvastatin hauptsächlich biliär ausgeschieden wird und einem bedeutenden präsystemischen Metabolismus unterliegt, kann es bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu einer Anreicherung des Wirkstoffs kommen.

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests durchzuführen. Kommt es zu einem anhaltenden Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwertes, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Sehr selten wurden Fälle einer mög-

licherweise arzneimittelbedingten Hepatitis beobachtet, die sich nach Absetzen der Behandlung zurückbildete.

#### Skelettmuskulatur

Während der Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern sind Myopathien, einschließlich Myositis und Rhabdomyolyse, aufgetreten.

Bei Patienten mit ungeklärten diffusen Myalgien, Muskelempfindlichkeit und Muskelschwäche und/oder einem starken Anstieg der Creatinkinase (CK) ist an eine mögliche Myopathie, Myositis oder Rhabdomyolyse zu denken. Die Patienten sind daher anzuweisen, den Arzt umgehend über ungeklärte Myalgien, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche zu informieren. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Symptome mit Unwohlsein und Fieber einhergehen.

#### \* Bestimmung der Creatinkinase (CK)

Es gibt zurzeit keinen Hinweis darauf, dass bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie die Gesamt-CK oder andere Muskelenzyme im Serum regelmäßig bestimmt werden müssen. Ist eine Messung der CK notwendig, so sollte diese nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für einen Anstieg der CK erfolgen, da dies die korrekte Interpretation der Werte beeinträchtigen würde.

#### \* Vor der Behandlung

Fluvastatin sollte wie alle Statine bei Patienten mit Prädisposition zu Rhabdomyolyse und den damit verbundenen Komplikationen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Vorliegen der folgenden Bedingungen sollten die CK-Spiegel vor der Behandlung mit Fluvastatin bestimmt werden:

- Niereninsuffizienz;
- Hypothyreose;
- erbliche Muskelerkrankungen in der Familiengeschichte;
- Muskeltoxizität nach Anwendung eines Statins oder Fibrats in der Vorgeschichte;
- Alkoholmissbrauch;
- ältere Patienten (> 70 Jahre). Bei älteren Patienten sollte die Notwendigkeit einer CK-Bestimmung in Betracht gezogen werden, wenn andere Risikofaktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse vorliegen.

In den oben genannten Fällen sollte der mögliche Nutzen der Behandlung sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden. Eine ärztliche Überwachung wird empfohlen. Sind die CK-Spiegel bei diesen Patienten vor Beginn der Behandlung deutlich erhöht (> 5-Fache des oberen Normwertes), sollten die Spiegel nach 5 bis 7 Tagen erneut bestimmt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Bleiben die CK-Werte deutlich erhöht (bei mehr als dem 5-Fachen des oberen Normwertes), sollte die Behandlung nicht begonnen werden.

#### \* Während der Behandlung

Kommt es bei Patienten unter Behandlung mit Fluvastatin zu Muskelbeschwerden wie Schmerzen, Schwäche oder Krämpfe, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn die CK-Werte deutlich erhöht sind (mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes).

Bei starken, täglich auftretenden Muskelbeschwerden ist ein Absetzen der Behandlung auch dann in Betracht zu ziehen, wenn die CK-Werte unter dem 5-Fachen des oberen Normwertes liegen.

Wenn die Muskelbeschwerden abgeklungen und die CK-Spiegel auf Normwerte gesunken sind, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Fluvastatin oder einem anderen Statin erwogen werden. Dabei sollte die niedrigste Dosis angewendet und die Behandlung engmaschig überwacht werden.

Das Myopathierisiko ist bei Patienten, die Immunsuppressiva (darunter auch Ciclosporin), Fibrate, Nikotinsäure oder Erythromycin zusammen mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer erhalten, erhöht. Fluvastatin sollte bei Patienten, die eine solche Begleitmedikation erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

(siehe Abschnitte 4.3 und 4.6)

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wird eine Patientin während der Behandlung mit einem Arzneimittel dieser Arzneimittelklasse schwanger, muss die Behandlung abgesetzt werden.

#### Patienten, die Warfarin oder andere Cumarin-Derivate erhalten

(siehe Abschnitt 4.5)

Es wird empfohlen, die Prothrombinzeit zu überwachen, wenn die Behandlung mit Fluvastatin begonnen, abgesetzt oder die Dosierung von Fluvastatin geändert wird.

#### Sonstiger Bestandteil

Das enthaltene hydrierte Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Vorsicht bei der Anwendung:

**Fibrate** (siehe Abschnitt 4.4)

**Bezafibrat** – In einer Studie zu Wechselwirkungen zwischen Fluvastatin in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich und Bezafibrat in einer Dosierung von 200 mg dreimal täglich waren die mittleren AUC- und  $C_{max}$ -Werte von Fluvastatin durchschnittlich um etwa 50–60% erhöht. Ein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bezafibrat wurde nicht beobachtet. Die Kombination von Fluvastatin und Bezafibrat sollte jedoch aufgrund des erhöhten Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisikos, das bei der gleichzeitigen Anwendung von HMG-CoA-Reduktasehemmern, einschließlich Fluvastatin, mit Fibraten beobachtet wurde, mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die über Muskelschmerzen klagen, sollten sorgfältig untersucht werden.

**Gemfibrozil** – In einer Wechselwirkungsstudie zeigte sich bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvastatin und Gemfibrozil kein Einfluss auf die Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen. Die Kombination sollte aufgrund von Berichten über ein erhöhtes Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisiko, das bei der gleichzeitigen Anwendung anderer HMG-CoA-Reduktasehemmer mit Fibraten beobachtet wurde, jedoch mit Vorsicht angewendet werden.

**Ciprofibrat** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Ciprofibrat hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin. Die Kombination sollte jedoch aufgrund von Berichten über ein erhöhtes Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Ciprofibrat mit

anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern mit Vorsicht angewendet werden.

**Nikotinsäure** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Nikotinsäure hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin. Die Kombination sollte jedoch aufgrund von Berichten über ein erhöhtes Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Nikotinsäure mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Erythromycin** – Es gibt Berichte über ein erhöhtes Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisiko bei der gleichzeitigen Anwendung anderer HMG-CoA-Reduktasehemmer und Erythromycin. Die Ergebnisse aus einer Wechselwirkungsstudie mit einer kleinen Zahl gesunder Probanden weist darauf hin, dass Erythromycin und Fluvastatin nicht durch dasselbe Isoenzym metabolisiert werden. Vor dem Hintergrund der Wechselwirkung, die mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern beobachtet wurde, ist bei der gleichzeitigen Anwendung dieser beiden Substanzen jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

**Ciclosporin** – In einer Wechselwirkungsstudie nahm die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciclosporin um den Faktor 1,9 zu. Die Kombination sollte aufgrund des theoretisch möglichen erhöhten Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Beeinflussung der Ciclosporinspiegel wurde nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Warfarin und andere Cumarin-Derivate** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Warfarin kann häufig zu einer deutlichen Verlängerung der Prothrombinzeit führen. Dies führte in sehr seltenen Fällen zu schwerwiegenden Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

**Gallensäurebindende Substanzen** – Die lipidsenkende Wirkung von Fluvastatin wird durch die gleichzeitige Anwendung eines gallensäurebindenden Ionenaustauscherharzes (z. B. Cholestyramin) verstärkt. Fluvastatin sollte daher frühestens 4 Stunden nach dem gallensäurebindenden Ionenaustauscherharz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Andere CYP2C9-Substrate oder -Hemmer** – Die gleichzeitige Anwendung kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Fluvastatin führen und so das Myopathierisiko erhöhen. Bei der Verordnung anderer CYP2C9-Substrate oder -Hemmer an Patienten, die Fluvastatin einnehmen, ist Vorsicht geboten.

**Phenytoin** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin führte zu einer Erhöhung der mittleren  $C_{max}$  und der mittleren AUC von Phenytoin. Patienten, die Phenytoin erhalten, sollten aufgrund des erhöhten Risikos einer Phenytoin-Toxizität und des erhöhten Myopathie- und Rhabdomyolyserisikos sorgfältig überwacht werden, wenn die Behandlung mit Fluvastatin begonnen oder die Fluvastatin-Dosis erhöht wird.

**Rifampicin** – Die Anwendung von Fluvastatin bei Patienten, die bereits Rifampicin erhielten, führte zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Fluvastatin. Obwohl es zurzeit keinen klinischen Hinweis auf eine Veränderung der Wirksamkeit von Fluvastatin hinsichtlich der Lipidsenkung gibt, kann bei Patienten unter Langzeit-Rifampicin-Behandlung (z. B. zur Behandlung der Tuberkulose) eine entsprechende Anpassung der Fluvastatin-Dosis

notwendig sein, um eine zufriedenstellende Senkung der Lipidspiegel zu gewährleisten.

**Itraconazol** – Es wurden keine Wechselwirkungen mit Itraconazol beobachtet. Die Patienten sollten dennoch sorgfältig überwacht werden.

**Antipyrin** – Fluvastatin hat keinen Einfluss auf den Metabolismus und die Ausscheidung von Antipyrin. Da Antipyrin stellvertretend für die Substanzen steht, die über das hepatische mikrosomale Enzymsystem verstoffwechselt werden, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, nicht zu erwarten.

**Propranolol** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Propranolol hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin.

**Digoxin** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Digoxin hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin.

**Cimetidin / Ranitidin / Omeprazol** – Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Cimetidin, Ranitidin oder Omeprazol führt zu einer klinisch unbedeutenden Zunahme der Bioverfügbarkeit von Fluvastatin.

**Orale Antidiabetika wie Glibenclamid** – Die gleichzeitige Anwendung kann zu einem Anstieg der Konzentrationen der oralen Antidiabetika führen, ohne dass dies einen Einfluss auf die Blutzuckereinstellung hat.

**Andere Begleitbehandlungen** – In klinischen Studien, in denen Fluvastatin zusammen mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, Betablockern, Calciumkanalblockern, Salicylsäure, H<sub>2</sub>-Blockern und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) eingenommen wurde, wurden keine klinisch signifikanten unerwünschten Wechselwirkungen beobachtet.

**Colchicine** – Es liegen keine Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluvastatin und Colchicine vor. Bei der gleichzeitigen Anwendung wurde jedoch über gelegentliche Fälle einer Myotoxizität, darunter Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Rhabdomyolyse berichtet.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft:** Da HMG-CoA-Reduktasehemmer die Synthese von Cholesterin und möglicherweise anderer biologisch aktiver Cholesterinderivate mindern, können sie bei Gabe an Schwangere den Fetus schädigen. Fluvastatin ist deshalb während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn eine Empfängnis unwahrscheinlich ist und wenn die Patientinnen über das mögliche Risiko aufgeklärt wurden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen adäquate Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Wird eine Patientin während der Behandlung mit einem Arzneimittel dieser Arzneimittelklasse schwanger, muss die Behandlung abgesetzt werden. Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, muss der behandelnde Arzt umgehend informiert und Fluvastatin aufgrund des möglichen Risikos für den Fetus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

**Stillzeit:** Fluvastatin wird bei Ratten in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Fluvastatin oder sein Metabolit beim Men-

schen in die Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden werden und aufgrund des möglichen Risikos schwerwiegender unerwünschter Reaktionen sollten Frauen, die Fluvastatin einnehmen, nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

#### 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

Schätzung der Häufigkeit: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind leichte gastrointestinale Symptome, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Sehr selten: Parästhesien, Dysästhesien, Hypästhesien und periphere Neuropathie, die auch in Verbindung mit der zugrunde liegenden hyperlipidämischen Störung auftreten.

#### Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Vaskulitis.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit.

Sehr selten: Pankreatitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria.

Sehr selten: Andere Hautreaktionen (z. B. Ekzem, Dermatitis, bullöse Exantheme), Gesichtssödem, Angioödem).

#### Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie, Muskelschwäche, Myopathie.

Sehr selten: Rhabdomyolyse, Myositis, Lupus erythematodes-ähnliche Reaktionen.

#### Biochemische Auffälligkeiten:

– Anstieg der AST- und/oder ALT-Spiegel (siehe Abschnitt 4.4)

– Anstieg der CK-Spiegel (siehe Abschnitt 4.4)

#### 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Fluvastatin sind sehr begrenzt. Bei einer versehentlichen Überdosierung wird die Gabe von Aktivkohle empfohlen. Liegt die orale Aufnahme noch nicht lange zurück, kann eine

Magenspülung erwogen werden. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer,

ATC-Code: C10AA04

Fluvastatin, eine vollsynthetische cholesterinsenkende Substanz, ist ein kompetitiver Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Diese ist verantwortlich für die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonsäure, einem Vorläufer der Sterole, zu denen auch das Cholesterin gehört. Fluvastatin übt seine Hauptwirkung in der Leber aus. Die Hemmung der Biosynthese von Cholesterin mindert die Cholesterinspiegel in den Leberzellen. Dies stimuliert die Synthese der LDL-Rezeptoren und steigert so die Aufnahme von LDL-Partikeln. Diese Mechanismen bewirken schließlich eine Senkung der Cholesterinkonzentration im Plasma.

In verschiedenen klinischen Studien wurde gezeigt, dass erhöhte Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B (ein Membrantransportkomplex für LDL-Cholesterin) beim Menschen die Entstehung von Atherosklerose begünstigen. Ähnlich sind auch verminderte Konzentrationen des HDL-Cholesterins und seines Transportkomplexes Apolipoprotein A mit der Entwicklung einer Atherosklerose verbunden. Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in direkter Abhängigkeit von den Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werten und umgekehrt vom HDL-Cholesterin-Wert variieren. In multi-zentrischen klinischen Studien führten die pharmakologischen und/oder nichtpharmakologischen Interventionen, die gleichzeitig die Werte für das LDL-Cholesterin senkten und die Werte für das HDL-Cholesterin erhöhten, zu einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (tödlich und nicht tödlich verlaufende Myokardinfarkte). Das Cholesterinprofil wird insgesamt durch die Hauptwirkungen, nämlich die Senkung des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins, gebessert. Fluvastatin bewirkt auch eine mäßige Senkung der Triglyceride und eine mäßige Zunahme des HDL-Cholesterins.

In einer Analyse der gepoolten Ergebnisse aller placebokontrollierten Studien kam es bei Patienten mit primärer kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (Typ IIb), definiert als Triglyceridausgangswerte von  $\geq 200$  mg/dl, unter Behandlung mit Fluvastatin in Tagesdosen von 20 bis 80 mg (40 mg zweimal täglich) durchgängig zu einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins, des Apolipoproteins B und der Triglyceride sowie zu einem mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins.

In der Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) wurde der Einfluss von Fluvastatin auf bedeutende unerwünschte kardiale Ereignisse (major adverse cardiac events, MACE) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beurteilt, bei denen zuvor eine erfolgreiche Transkathetertherapie (TCT) durchgeführt worden war. In die Studie aufgenommen wurden Männer und Frauen (18–80 Jahre) mit Gesamtcholesterinwerten zu Beginn der Studie (Baseline) zwischen 3,5 und 7,0 mmol/l.

In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden insgesamt 1.677 Patienten aufgenommen (844 in die Fluvastatin-Gruppe und 833 in die Placebogruppe). MACE waren definiert als Herztod, nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt und erneute Intervention (einschließlich CABG, erneute TCT oder TCT einer neuen Läsion). Die in dieser Studie gegebene Fluvastatin-Dosis betrug 80 mg täglich über 4 Jahre. Obwohl es hinsichtlich des kombinierten Endpunktes insgesamt im Vergleich zum Placebo zu einer bedeutenden Senkung der MACE-Rate (22%) kam ( $p=0,013$ ), erreichten die einzelnen Kriterien (Herztod, nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt und erneute Intervention) keine statistische Signifikanz. Es zeichnete sich jedoch ein Trend zugunsten von Fluvastatin ab. Die Behandlung mit Fluvastatin senkte das Risiko von Herztod und/oder Myokardinfarkt um 31% ( $p=0,065$ ).

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluvastatin ist ein Racemat der 2 Erythro-Enantiomere, von denen eines für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist. Fluvastatin wird nach oraler Nüchternabgabe an Probanden rasch und vollständig (98%) resorbiert. Bei Gabe nach Nahrungsaufnahme ist die Resorptionsrate gesenkt. Fluvastatin übt seine Hauptwirkung in der Leber aus, die auch das Hauptorgan für den Metabolismus von Fluvastatin ist. Die absolute systemische Bioverfügbarkeit gemessen im Blut beträgt 24%. Das scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_{z/f}$ ) des Wirkstoffes beträgt 330 l. Mehr als 98% des zirkulierenden Wirkstoffes ist an Plasmaproteine gebunden. Wirkstoffkonzentrationen haben keinen Einfluss auf die Plasmaproteinbindung.

Im Blut zirkulieren im Wesentlichen die aktive Substanz Fluvastatin und der pharmakologisch inaktive Metabolit N-Desisopropylpropionsäure. Die hydroxylierten Metaboliten sind zwar pharmakologisch aktiv, zirkulieren jedoch nicht im Blut.

Die hepatischen Abbauewege von Fluvastatin beim Menschen wurden beschrieben. Es existieren mehrere, alternative Cytochrom P450 (CYP450) Abbauewege. Fluvastatin wird jedoch hauptsächlich über CYP2C9 abgebaut und dieser Abbaueweg unterliegt einer möglichen Wechselwirkung mit anderen CYP2C9-Substraten oder -Hemmern. Es gibt außerdem verschiedene andere, weniger bedeutende Abbauewege (z. B. CYP3A4).

In einer Reihe detaillierter *in vitro*-Studien wurde die potentielle inhibierende Wirkung von Fluvastatin auf übliche CYP-Isoenzyme untersucht. Fluvastatin hemmte nur den Metabolismus von Verbindungen, die über CYP2C9 verstoffwechselt werden.

Nach Gabe von 3H-Fluvastatin an gesunde Probanden werden im Urin etwa 6% und in den Faeces 93% der Radioaktivität ausgeschieden, wobei weniger als 2% der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität auf Fluvastatin entfallen. Die Plasma Clearance (Cl/f) für Fluvastatin wurde beim Menschen mit  $1,8 \pm 0,8$  l/min berechnet. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen ergeben keinen Hinweis auf eine Akkumulation nach Gabe von 40 mg täglich. Nach oraler Gabe von 40 mg Fluvastatin betrug die terminale Halbwertszeit  $2,3 \pm 0,9$  Stunden.

Nahrung: Obwohl nach Gabe von Fluvastatin zusammen mit einer Mahlzeit AUC und  $C_{max}$



# Fluvastatin Winthrop® 20 mg Hartkapseln Fluvastatin Winthrop® 40 mg Hartkapseln

gesenkt und  $t_{max}$  verlängert waren, zeigte sich unabhängig davon, ob Fluvastatin zusammen mit Nahrung oder nicht gegeben wurde, kein erkennbarer Unterschied hinsichtlich der lipidsenkenden Wirkung.

Alter oder Geschlecht haben in der Allgemeinbevölkerung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Fluvastatin zeigte sich eine Reihe von Veränderungen, die bei HMG-CoA-Reduktasehemmern häufig sind, nämlich Hyperplasie und Hyperkeratose der nichtdrüsigen Anteile des Magens bei Nagetieren, Katarakte bei Hunden, Myopathie bei Nagetieren, leichte Leberveränderungen bei den meisten Versuchstieren mit Gallenblasenveränderungen beim Hund, Affen und Hamster, erhöhtem Gewicht der Schilddrüse bei der Ratte und Hodendegeneration beim Hamster. Fluvastatin führt nicht zu den bei anderen Arzneimitteln dieser Substanzklasse dokumentierten degenerativen und vaskulären CNS-Veränderungen beim Hund.

In Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde eine niedrige Inzidenz von squamösen Papillomen im Vormagen und ein Karzinom bei Ratten unter Gabe der höchsten Dosis (18 mg/kg pro Tag erhöht auf 24 mg/kg pro Tag nach 1 Jahr) beobachtet. Die Neoplasmen des Vormagen sind eine Folge der durch direkten Kontakt mit Fluvastatin bedingten chronischen Hyperplasie und nicht einer gentoxischen Wirkung des Arzneistoffs. Darüber hinaus wurde eine erhöhte Inzidenz follikulärer Neoplasien der Schilddrüse bei männlichen Ratten unter Gabe der höchsten Dosis von Fluvastatin dokumentiert. Dies steht im Einklang mit speziesspezifischen Befunden bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern. Im Gegensatz zu anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurden keine behandlungsbedingten Anstiege der Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Leber beobachtet.

*In vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätsstudien ergaben keinen Hinweis auf eine Mutagenität.

Studien zur Reproduktionstoxizität weisen darauf hin, dass Fluvastatin keinen nachteiligen Einfluss auf die Fertilität oder Reproduktionsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Tieren besitzt und dass es weder embryotoxisch noch teratogen ist. In späten Gestationsstadien führten hohe Dosen zum Tod der Muttertiere sowie zur fetaler und neonataler Letalität. Dies ist auf die übersteigerte pharmakologische Wirkung von Fluvastatin während der Trächtigkeit zurückzuführen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Calciumlactat-Pentahydrat, Carmellose-Calcium, Tricalciumphosphat (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Hydriertes Rizinusöl, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

#### Kapselhülle:

Titandioxid, Gelatine, Eisen(III)-oxid, Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aluminiumverbund (OPA/Al/PVC) und Aluminiumdeckfolie.

Packungen mit 10, 14, 28, 30, 50 und 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

**Winthrop Arzneimittel GmbH**  
Industriestraße 10  
82256 Fürstenfeldbruck  
Tel.: 0 81 41/35 72-0  
Fax: 0 81 41/35 72-599

## 8. Zulassungsnummern

Fluvastatin Winthrop® 20 mg Hartkapseln:  
68107.00.00  
Fluvastatin Winthrop® 40 mg Hartkapseln:  
68108.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Mai 2008

## 10. Stand der Information

August 2008

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig