

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluvastatin Mylan 20 mg / 40 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää fluvastatiinia 20 mg / 40 mg fluvastatiininatriumina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Fluvastatin Mylan 20 mg:n kapselit ovat vaaleankeltaisia, kovia liivatekapseleita (numero 3), joiden rungossa on mustalla musteella merkitty ”FL 20” ja kannessa ”G”. Kapselien sisällä on jauhetta, joka on väriltään valkoista-vaaleankeltaista tai ruskehtavaa-vaaleankeltaista tai punertavaa-vaaleankeltaista. Mitat: pituus 15,6–16,5 mm.

Fluvastatin Mylan 40 mg:n kapselit ovat punaisia, kovia liivatekapseleita (numero 1), joiden rungossa on mustalla musteella merkitty ”FL 40” ja kannessa ”G”. Kapselien sisällä on jauhetta, jonka on väriltään valkoista-vaaleankeltaista tai ruskehtavaa-vaaleankeltaista tai punertavaa-vaaleankeltaista. Mitat: pituus 18,0–20 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Dyslipidemia

Ruokavalion ohella primaarisessa hyperkolesterolemiassa tai sekamuotoisessa dyslipidemiassa aikuisilla, kun hoitovaste ruokavalioon ja muihin, ei-lääkkeellisiin hoitovaihtoehtoihin (esim. liikunta, laihduttaminen) yksinään ei ole riittävä.

#### Sepelvaltimotaudin sekundaaripreventio

Vakavien kardiovaskulaaritapahtumien sekundaaripreventio aikuisilla sepelvaltimotautipotilailla pallolaajennuksen jälkeen (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset*

#### Dyslipidemia

Potilaiden on ennen fluvastatiinihoidon aloittamista noudatettava normaalia kolesteroliarvoja alentavaa ruokavaliota, jota on jatkettava myös hoidon aikana.

Aloitus- ja ylläpitoannokset on määritettävä yksilöllisesti lähtötilanteen LDL-kolesterolipitoisuuden ja hoitotavoitteen mukaan.

Suosittelut annokset ovat välillä 20 mg-80 mg päivässä. Niillä potilailla, joilla LDL-kolesterolin alentamistavoite on < 25 %, 20 mg:n aloitusannos voidaan ottaa yhtenä kapselina illalla. Potilaille, joiden hoitotavoitteena on LDL-kolesterolipitoisuuden pienentyminen  $\geq 25$  %:lla, suositeltu

aloitusannos on 40 mg yhtenä kapselina iltaisin. Annosta voidaan suurentaa siten, että enimmäisannos on 80 mg päivässä, joka otetaan joko kerta-annoksena mihin tahansa aikaan päivästä tai yhtenä 40 mg kapselina kaksi kertaa päivässä (yksi aamuisin, yksi iltaisin).

Suurin lipidipitoisuutta pienentävä vaikutus saavutetaan kullakin annoksella 4 viikon kuluessa. Annosmuutosten välin on oltava 4 viikkoa tai enemmän.

#### Sekundaaripreventio sepelvaltimotaudissa

Sepelvaltimotautia sairastaville potilaille pallolaajennuksen jälkeen sopiva vuorokausiannos on 80 mg (yksi Fluvastatin Mylan 40 mg kapseli kaksi kertaa päivässä).

Fluvastatiini on tehokas monoterapiana. Kun Fluvastatin Mylan -kapseleita käytetään yhdessä kolestyramiinin tai muiden resiniin kanssa, valmisteen annon välillä on oltava vähintään 4 tuntia, jotta vältetään lääkeaineen resiniin sitoutumisesta aiheutuvat merkittävät yhteisvaikutukset. Tapauksissa, joissa yhteiskäyttö fibraatin tai niasiinin kanssa on tarpeen, yhdistelmähoidon hyödyt ja haitat on punnittava huolellisesti (käyttö yhdessä fibraattien tai niasiinin kanssa, ks. kohta 4.5).

#### *Pediatriset potilaat*

##### *Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia*

Ennen kuin Fluvastatin Mylan -hoito aloitetaan vähintään 9-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, potilaan on aloitettava kolesteroliarvoja alentava ruokavalio, jota on jatkettava hoidon aikana.

Suositeltu aloitusannos on yksi 20 mg:n Fluvastatin Mylan -kapseli. Annosmuutokset on tehtävä 6 viikon välein. Annostus määritellään yksilöllisesti LDL-kolesterolipitoisuuden ja suositellun hoitotavoitteen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 80 mg (Fluvastatin Mylan 40 mg kapseli kahdesti vuorokaudessa).

Fluvastatiinin käyttöä yhdistelmänä nikotiinihapon, kolestyramiinin tai fibraattien kanssa ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

Fluvastatiinia on tutkittu ainoastaan  $\geq 9$ -vuotiailla, heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Fluvastatin Mylan eliminoituu maksan kautta, ja vain alle 6 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Fluvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu, jos potilaalla on lievä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tämän potilasryhmän annostusta ei siksi tarvitse muuttaa, mutta koska  $> 40$  mg päivässä annoksista on vain rajoitetusti kokemusta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ( $CrCL < 0,5$  ml/s tai 30 ml/min), tulee näillä annoksilla aloitettaessa noudattaa varovaisuutta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Fluvastatin Mylan -kapseleiden käyttö on vasta-aiheista aktiivista maksasairautta sairastaville, tai jos potilaan seerumin transaminaasipitoisuudet ovat kohonneet selittämättömästi ja pitkäaikaisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Iäkkäät*

Tämän potilasryhmän annostusta ei tarvitse muuttaa.

#### Antotapa

Suun kautta.

Fluvastatin Mylan -kapselit voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan, ja ne on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle
- Aktiivinen maksasairaus tai seerumin transaminaasipitoisuudet ovat kohonneet selittämättömästi ja pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

#### Maksan toiminta

Joillakin statiineilla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu sekä fataaleja että ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia. Vaikka syy-seuraussuhdetta fluvastatiinihoitoon ei ole todettu, potilaita on kehoitettava kertomaan kaikista mahdollisista merkeistä tai oireista, jotka viittaavat maksan vajaatoimintaan (esim. pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, keltaisuus, heikentynyt aivotoiminta, mustelma- tai verenvuotoherkkyys), ja hoidon lopettamista on harkittava.

Kuten muidenkin lipidipitoisuutta pienentävien lääkeaineiden käytön yhteydessä, maksan toimintakokeet suositellaan tehtäväksi ennen hoidon aloittamista ja 12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja kaikille potilaille säännöllisesti tämän jälkeen. Jos aspartaattiaminotransferaasi- tai alaniiniaminotransferaasiarvot nousevat yli kolminkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden ja pysyvät pitkään koholla, hoito on keskeytettävä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on todettu lääkeaineeseen mahdollisesti liittyvää hepatiittia, joka korjautui hoidon lopettamisen jälkeen.

Fluvastatin Mylan -hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos sitä annetaan aiemmin maksasairautta sairastaneelle tai runsaasti alkoholia käyttäneelle potilaalle.

#### Luustolihakset

Fluvastatiinin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin myopatiaa. Myosiittia ja rbdomyolyysia on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla on selittämättömiä hajanaisia lihaskipuja, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta ja/tai kreatiinikinaasiarvojen (CK) huomattavaa suurenemista, myopatian, myosiitin tai rbdomyolyysin mahdollisuus on otettava huomioon. Potilaita on siksi kehoitettava ilmoittamaan heti selittämättömästä lihaskivusta, lihasten arkuudesta tai lihasheikkoudesta, etenkin jos siihen liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on raportoitu hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

#### Kreatiinikinaasimääritys

Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että plasman kokonaiskreatiinikinaasipitoisuuden tai muiden lihasentsyymipitoisuuksien rutiiniluonteinen seuranta olisi tarpeen, jos potilaalla ei esiinny oireita statiinien käytön aikana. Jos kreatiinikinaasipitoisuus on määritettävä, sitä ei saa tehdä voimakkaan fyysisen rasituksen jälkeen eikä silloin, jos potilaalla on muita todennäköisiä syitä kreatiinikinaasipitoisuuden nousuun, koska arvojen tulkinta on tällöin vaikeaa.

#### Ennen hoitoa

Kuten kaikkien statiinien yhteydessä, lääkärin on noudatettava varovaisuutta fluvastatiinin määräämisessä, jos potilaalla on rbdomyolyysille ja sen komplikaatioille altistavia tekijöitä.

Kreatiinikinaasipitoisuus on määritettävä seuraavissa tilanteissa ennen fluvastatiinihoidon aloittamista:

- munuaisten vajaatoiminta
- hypotyreoosi
- potilaalla tai suvussa aiemmin esiintyneet perinnölliset lihassairaudet
- aiemmin esiintynyt lihastoksisuus statiinien tai fibraattien käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö

- sepsis
- matala verenpaine
- voimakkaan lihasharjoituksen jälkeen
- merkittävä kirurginen toimenpide
- vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttien häiriö
- iäkkäillä (yli 70-vuotiailla) tällaisten määritysten tarpeellisuutta on harkittava sen mukaan, onko potilaalla muita rbdomyolyysille altistavia tekijöitä.

Hoidon riskejä on tällaisessa tilanteessa punnittava siitä mahdollisesti saatavien hyötyjen suhteen, ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan. Jos kreatiinikinaasipitoisuus on lähtötilanteessa huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden), pitoisuus on määritettävä uudelleen 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi. Jos hoidon aloittamista edeltävät kreatiinikinaasiarvot ovat edelleen huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden), hoitoa ei saa aloittaa.

#### Hoidon aikana

Jos potilaille ilmaantuu lihasoireita, kuten kipua, heikkoutta tai kouristelua, fluvastatiinihoidon aikana, potilaan kreatiinikinaasipitoisuus on määritettävä. Hoito on lopetettava, jos pitoisuuksien todetaan olevan huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden).

Jos lihasoireet ovat vaikea-asteisia ja aiheuttavat haittaa päivittäin, vaikka kohonneet kreatiinikinaasipitoisuudet olisivat  $\leq 5$ -kertaiset viitearvojen ylärajaan nähden, hoidon keskeyttämistä on harkittava.

Jos oireet häviävät ja kreatiinikinaasiarvot korjautuvat normaaleiksi, fluvastatiinihoidon tai muun statiinihoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita jos käytetään pienempää annostusta ja potilaan tilaa seurataan tarkoin.

Myopatian riskin on raportoitu olevan suurentunut potilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia lääkkeitä (kuten siklosporiinia), fibraatteja, nikotiinihappoa tai erytromysiiniä yhdessä muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Myopatiaa on raportoitu yksittäisinä tapauksina myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa, kun fluvastatiinin kanssa on annettu samanaikaisesti siklosporiinia tai kolkisiineja. Fluvastatin Mylan -kapseleiden käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita tällaisia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

#### Fusidiinihappo

Fluvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkemuojojen kanssa eikä 7 vuorokauteen fusidiinihappohoidon lopettamisen jälkeen. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö katsotaan välttämättömäksi, statiinihoito pitää lopettaa fusidiinihappohoidon ajaksi.

Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihappoa yhdistelmänä statiinien kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta on ohjeistettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee lihassheikkoutta, lihaskipua tai lihasarkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustilanteissa, joissa pitkäaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoidossa, Fluvastatin Mylan -kapseleiden ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta on harkittava tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisina tapauksina interstitiaalista keuhkosairautta; etenkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voi ilmetä hengenahdistusta, kuivaa yskää ja yleiskunnon heikentymistä (väsymys, laihtuminen ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, on statiinihoito keskeytettävä.

### Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

### Lapset

#### Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla pidempään kuin kahden vuoden ajan. Pitkäaikaishoidon vaikutuksista fyysiseen, henkiseen ja seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa. Lapsuusaikaisen fluvastatiinihoidon pitkäaikaistehoa sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen aikuisiässä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1).

Fluvastatiinia on tutkittu vain vähintään 9-vuotiailla lapsilla, joilla on heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (ks. lisätietoja kohdasta 5.1). Koska lapsista ennen murrosikää on hyvin vähän tietoa, hoidon mahdollisia riskejä ja hyötyjä on punnittava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin käytöstä potilaille, joilla on hyvin harvinainen homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, ei ole tietoa.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Fibraatit ja niasiini*

Fluvastatiinin samanaikainen anto betsafibraatin, gemfibrotsiilin, siprofibraatin tai niasiinin (nikotiinihapon) kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi fluvastatiinin tai muiden lipidipitoisuutta pienentävien lääkeaineiden hyötyosuuteen. Koska myopatian ja/tai rabdomyolyyysin riskin on havaittu suurentuneen HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä, on yhdistelmähoitoon hyödyt ja haitat punnittava tarkoin, ja näiden lääkeyhdistelmien käytössä ehdottomasti noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

### *Fusidiinihappo*

Myopatioiden (mukaan lukien rabdomyolyyysi) riski saattaa kasvaa, jos systeemistä fusidiinihappoa ja statiinia annetaan samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi (onko kyseessä farmakodynaaminen vai farmakokineettinen mekanismi vai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyysiä (myös kuolemantapauksia) on raportoitu tämän yhdistelmän käytön yhteydessä, kun fluvastatiinia ja systeemistä fusidiinihappoa on annettu samanaikaisesti. Jos systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, fluvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappojoidon ajaksi (ks. kohta 4.4).

### *Kolkisiinit*

Lihastoksisuutta, kuten lihaskipua, lihasten heikkoutta ja rabdomyolyyysiä, on raportoitu yksittäistapauksina kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Samanaikaisen hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti, ja näiden yhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

### *Siklosporiini*

Munuaissirteiden saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että fluvastatiinin (annokseen 40 mg/vrk saakka) hyötyosuus ei suurene kliinisesti merkittävästi potilailla, jotka saavat siklosporiinia stabiililla annoksella. Tulokset toisesta tutkimuksesta, jossa fluvastatiinidepottabletteja (80 mg fluvastatiinia) annettiin munuaissirteiden saaneille potilaille, jotka saivat siklosporiinia stabiililla annoksella, osoittivat altistuksen (AUC) fluvastatiinille sekä fluvastatiinin huippupitoisuuden (C<sub>max</sub>) suurentuneen kaksinkertaiseksi verrattuna terveiltä tutkimushenkilöiltä aiemmin kerättyihin tietoihin.

Vaikka tämä fluvastatiinipitoisuuden suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävä, on yhdistelmän käytössä noudatettava varovaisuutta. Fluvastatiinin aloitus- ja ylläpitoannosten tulee olla mahdollisimman pieniä, kun lääkettä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa.

Fluvastatin Mylan -kapselit (40 mg fluvastatiinia) ja fluvastatiinidepottabletit (80 mg) eivät vaikuttaneet siklosporiinin hyötyosuuteen, kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti.

#### *Varfariini ja muut kumariinijohdannaiset*

Terveillä vapaaehtoisilla fluvastatiinin ja varfariinin (kerta-annos) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti varfariinin plasmapitoisuuksiin eikä protrombiiniaikaan verrattuna varfariinin käyttöön yksinään.

Verenvuotoa ja/tai protrombiiniajan pitenemistä on kuitenkin raportoitu yksittäisinä, hyvin harvinaisina tapauksina fluvastatiinia käyttävillä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia. Jos potilas saa varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia, suositellaan protrombiiniajan seuraamista, kun fluvastatiinihoito aloitetaan, lopetetaan tai sen annostusta muutetaan.

#### *Rifampisiini*

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille, jotka olivat saaneet rifampisiinia, fluvastatiinin hyötyosuus pieneni noin 50 %. Vaikka tällä hetkellä ei ole kliinistä näyttöä siitä, että fluvastatiinin lipidipitoisuuksia pienentävä teho muuttuisi, saattaa pitkäkestoista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoito) saavien potilaiden fluvastatiiniannosta olla syytä muuttaa asianmukaisesti, jotta lipidipitoisuus pienenesi riittävästi.

#### *Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet*

Insuliinista riippumattoman (tyypin 2) diabeteksen hoitoon suun kautta otettavia sulfonyyliureoita (glibenklamidi [glyburidi], tolbutamidi) saavilla potilailla fluvastatiinin lisääminen ei johda kliinisesti merkittäviin sokeritasapainon muutoksiin. Fluvastatiinin antaminen (40 mg kaksi kertaa päivässä 14 päivän ajan) glibenklamidihoitoa saaville, tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille (n = 32) suurensi glibenklamidin keskimääräistä huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 50 %, altistusta (AUC) noin 69 %, ja pidensi glibenklamidin keskimääräistä puoliintumisaikaa noin 121 %. Glibenklamidi (5–20 mg vuorokaudessa) suurensi fluvastatiinin keskimääräistä huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 44 % ja altistusta (AUC) noin 51 %. Tässä tutkimuksessa ei esiintynyt glukoosi-, insuliini- ja C-peptidipitoisuuksien muutoksia. Samanaikaista glibenklamidi- (glyburidi-) ja fluvastatiinihoitoa saavien potilaiden asianmukaista seurantaa on kuitenkin jatkettava, kun fluvastatiiniannos suurennetaan 80 mg:aan vuorokaudessa.

#### *Sappihappoja sitovat lääkeaineet*

Fluvastatiiniannos voidaan ottaa, kun resiinin (esim. kolestyramiinin) ottamisesta on kulunut vähintään 4 tuntia, jotta voidaan välttää resiinin lääkeaineeseen sitoutumisesta aiheutuvat merkittävät yhteisvaikutukset.

#### *Flukonatsoli*

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille, jotka olivat saaneet flukonatsolia (CYP 2C9:n estäjä), suureni fluvastatiinialtistus noin 84 % ja fluvastatiinin huippupitoisuus noin 44 %. Vaikka kliinistä viitettä fluvastatiinin turvallisuusprofiilin muuttumisesta ei havaittu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet flukonatsolia 4 päivän ajan, on fluvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta.

#### *Histamiini- $H_2$ -reseptorin salpaajat ja protonipumpun estäjät*

Fluvastatiinin ja simetidiinin, ranitidiinin tai omepratsolin samanaikainen käyttö johtaa fluvastatiinin hyötyosuuden lisääntymiseen, millä ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

### *Fenytoiini*

Fluvastatiinin samanaikaisesta käytöstä fenytoiinin farmakokinetiikkaan aiheutuvat muutokset ovat suhteellisen pieniä eikä niillä ole kliinistä merkitystä. Plasman fenytoiinipitoisuuksien tavanomainen seuranta on näin ollen riittävä, kun fenytoiinia käytetään samanaikaisesti fluvastatiinin kanssa.

### *Sydän- ja verisuonilääkkeet*

Fluvastatiinin ja propranololin, digoksiinin, losartaanin, klopidogreelin tai amlodipiinin samanaikaisessa käytössä ei esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun fluvastatiinia annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa, erityinen seuranta tai annosmuutokset eivät farmakokineettisten tietojen perusteella ole tarpeen.

### *Itrakonatsoli ja erytromysiini*

Fluvastatiinin samanaikainen anto voimakkaiden sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjien itrakonatsolin ja erytromysiinin kanssa vaikutti hyvin vähän fluvastatiinin hyötyosuuteen. Kun otetaan huomioon tämän entsyymin vähäinen osallistuminen fluvastatiinin metaboliaan, muiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin, siklosporiinin) vaikutuksen fluvastatiinin hyötyosuuteen odotetaan olevan epätodennäköinen.

### *Greippimehu*

Koska fluvastatiinilla ei ole yhteisvaikutuksia muiden CYP3A4:n substraattien kanssa, sillä ei oleteta esiintyvän yhteisvaikutuksia greippimehun kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.

Jos potilas tulee raskaaksi Fluvastatin Mylan -hoidon aikana, hoito on lopetettava.

### Raskaus

Tietoa fluvastatiinin käytöstä raskauden aikana on vain rajoitetusti.

Koska HMG-CoA-reduktaasin estäjät vähentävät kolesterolin ja mahdollisesti muiden biologisesti aktiivisten kolesterolin johdannaisien synteesiä, ne saattavat raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Fluvastatin Mylan -hoito on siksi vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Prekliinisten tutkimustietojen perusteella fluvastatiinin oletetaan erittyvän äidinmaitoon. Tietoa fluvastatiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväisikäiseen lapseen on vain rajoitetusti.

Fluvastatin Mylan -hoito on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa vaikutusta koiraan tai naaraan hedelmällisyyteen ei havaittu.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset (taulukko 1) on listattu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on listattu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisin on ensimmäisenä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet perustuvat seuraavaan luokitukseen (CIOMS III):

Hyvin yleinen	( $\geq 1/10$ )
Yleinen	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Melko harvinainen	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Harvinainen	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Hyvin harvinainen	( $< 1/10\ 000$ )
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen	Trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet (ihottuma, urtikaria)
Hyvin harvinainen	Anafylaktinen reaktio
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Päänsärky
Hyvin harvinainen	Parestesia, dysestesia, hypoestesia, jonka tiedetään liittyvän myös perussairautena esiintyvään hyperlipidemiaan
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Tuntematon*	Interstitiaalinen keuhkosairaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin harvinainen	Angioedeema, kasvojen turvotus tai muut ihoreaktiot (esim. ekseema, dermatiitti, rakkulainen eksanteema)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Harvinainen	Lihaskipu, lihasten heikkous, myopatia
Hyvin harvinainen	Rabdomyolyyysi, SLE-taudin (lupus erythematosus) kaltaiset reaktiot, myosiitti
Tuntematon	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)



<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Tuntematon*	Erektiohäiriö
<b>Tutkimukset</b>	Veren kreatiinifosfokinaasitason nousu, veren transaminaasitasojen nousu

\*Perustuu fluvastatiinin markkinoille tulon jälkeisiin spontaaniraportteihin ja kirjallisuuteen. Koska nämä on vapaaehtoisia raportteja populaatiosta, jonka tarkkaa kokoa ei tiedetä, esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti arvioida, joten se on luokiteltu tuntemattomaksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joillakin statiineilla:

- unihäiriöt; mukaan lukien unettomuus ja painajaiset
- muistinmenetykset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- masentuneisuus
- Diabetes Mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoglukoositaso  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine)
- tendinopatia, myös revähtymän komplisoima.

#### Pediatriset potilaat

##### Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin turvallisuutta lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, arvioitiin kahdessa avoimessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa 114 iältään 9-17-vuotiaalla potilaalla, ja sen todettiin olevan samankaltainen kuin aikuisilla. Kummassakaan kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia kasvuun ja seksuaaliseen kypsymiseen. Tutkimusten kyky havaita hoidon tällaisia vaikutuksia oli kuitenkin vähäinen.

#### Laboratoriolöydökset

Maksan toiminnan biokemialliset poikkeavuudet ovat liittyneet HMG-CoA-reduktaasin estäjiin ja muihin lipidipitoisuutta pienentäviin lääkeaineisiin. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit vahvistivat alaniini-aminotransferaasi- tai aspartaatti-aminotransferaasipitoisuuksien suurentuneen yli kolminkertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden 0,2 %:lla fluvastatiinikapseleita 20 mg/vrk saaneista, 1,5–1,8 %:lla fluvastatiinikapseleita 40 mg/vrk saaneista, 1,9 %:lla fluvastatiinidepottabletteja 80 mg/vrk saaneista ja 2,7–4,9 %:lla fluvastatiinikapseleita 40 mg:n annoksina kaksi kertaa päivässä saaneista. Suurin osa potilaista, joilla tällaisia biokemiallisia löydöksiä todettiin, oli oireettomia. Hyvin pienelle potilasjoukolla (0,3–1,0 %:lle) kehittyi huomattavaa kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista (yli viisinkertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kokemusta fluvastatiinin yliannostuksesta on tällä hetkellä vähän. Fluvastatiinin yliannostukseen ei

ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen yhteydessä potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja hänelle on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito tarpeen mukaan. Maksan toimintakokeita ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuksia on seurattava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA04

#### Vaikutusmekanismi

Fluvastatiini on täysin synteettinen seerumin kolesterolipitoisuutta alentava lääkeaine, joka estää kompetitiivisesti HMG-CoA-reduktaasia. HMG-CoA-reduktaasi katalysoi HMG-CoA:n muuttumista mevalonihapoksi. Mevalonihappo on sterolien, myös kolesterolin, esiaste. Fluvastatiinin pääasiallinen vaikutus kohdistuu maksaan, ja se on pääasiassa kahden erytroenantiomeerin rasemaatti. Toinen näistä erytroenantiomeereista on farmakologisesti aktiivinen. Kolesterolin biosynteesin estäminen alentaa kolesterolipitoisuutta maksasoluissa, mikä lisää LDL-reseptorien määrää ja siten LDL-hiukkasten soluunottoa. Tämän mekanismin lopullinen tulos on plasman kolesterolipitoisuuden aleneminen.

Fluvastatiini pienentää hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavien kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, apolipoproteiini B:n pitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tyypin IIa tai IIb hyperlipoproteinemiaa sairastavilla potilailla tehdyissä 12 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa fluvastatiinikapseleita annettiin yksinään 1621 potilaalle vuorokausiannoksina 20 mg, 40 mg ja 80 mg (40 mg kaksi kertaa päivässä) vähintään 6 viikon ajan. 24 viikon analyysissä vuorokausiannokset 20 mg, 40 mg ja 80 mg saivat aikaan annosriippuvaisen kokonaiskolesterolipitoisuuden, LDL-kolesterolipitoisuuden, apolipoproteiini B:n pitoisuuden ja triglyseridipitoisuuden alenemisen sekä HDL-kolesterolipitoisuuden suurenemisen (ks. taulukko 2).

Fluvastatiinia depotmuodossa annettiin kolmessa pivotaalitutkimuksessa yli 800 potilaalle 24 viikkoa kestäneen aktiivisen hoidon ajan ja sitä verrattiin fluvastatiinihoitoon annoksella 40 mg kerran tai kaksi kertaa päivässä. Fluvastatiini depotmuodossa vuorokausiannos 80 mg kerran päivässä annettuna alensi kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, triglyseridipitoisuutta ja apolipoproteiini B:n pitoisuutta merkittävästi (ks. taulukko 2).

Hoitovaste oli vakiintunut hyvin kahden viikon kuluessa, ja suurin vaste saavutettiin neljän viikon kuluessa. Neljän viikon hoidon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuuden alenemisen mediaani oli 38 % ja viikolla 24 (päätetapahtuma) LDL-kolesterolipitoisuuden alenemisen mediaani oli 35 %. HDL-kolesterolin oli myös havaittu suurentuneen merkittävästi.

#### **Taulukko 2.**

**Lipidiparametrien prosentuaalisen muutoksen (lähtötilanteesta viikkoon 24) mediaani  
Lumelääkekontrolloidut tutkimukset (fluvastatiini) ja aktiivisella vertailuaineella kontrolloidut tutkimukset (fluvastatiinidepottabletti)**

	Kokonaiskolesteroli		Triglyseridi (TG)		LDL-kolesteroli		Apolipoproteiini B		HDL-kolesteroli	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
<b>Kaikki potilaat</b>										
Fluvastatiini 20 mg <sup>1</sup>	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3

Fluvastatiini 40 mg <sup>1</sup>	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatiini 40 mg kaksi kerta päivässä <sup>1</sup>	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatiini depotmuodossa 80 mg <sup>2</sup>	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
<b>Lähtötilanteen TG ≥ 200 mg/dl</b>										
Fluvastatiini 20 mg <sup>1</sup>	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatiini 40 mg <sup>1</sup>	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatiini 40 mg kaksi kerta päivässä <sup>1</sup>	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatiini depotmuodossa 80 mg <sup>2</sup>	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

<sup>1</sup>Tiedot fluvastatiinihoidosta 12 lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta

<sup>2</sup>Tiedot fluvastatiinidepottableteista kolmesta 24 viikon pituisesta kontrolloidusta tutkimuksesta

Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) -tutkimuksessa fluvastatiinin teho sepelvaltimoiden ateroskleroosiin arvioitiin käyttämällä kvantitatiivista sepelvaltimoiden angiografiaa mies- ja naispuolisille potilaille (ikä 35–75 vuotta), joilla oli sepelvaltimotauti ja lähtötilanteen LDL-kolesterolipitoisuus 3,0–4,9 mmol/l (115–190 mg/dl). Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 429 potilasta hoidettiin joko fluvastatiinilla, 40 mg/vrk, tai lumelääkkeellä. Kvantitatiiviset sepelvaltimoiden angiogrammit arvioitiin hoitoa aloitettaessa ja 2,5 vuoden hoidon jälkeen, ja ne olivat arvioitavissa 340 potilaalla 429 potilaasta. Fluvastatiinihoito hidasti 2,5 vuoden aikana sepelvaltimoiden ateroskleroottisten leesioiden etenemistä 0,072 mm (95 %:n luottamusväli, kun hoidolla saatu ero oli -0,1222 – -0,022 mm) ilmaistuna lumenin pienimmän läpimitan muutoksena (fluvastatiini -0,028 mm vs. lumelääke -0,100 mm). Suoraa korrelaatiota angiografialöydösten ja kardiovaskulaaritapahtumien riskin välillä ei ole osoitettu.

Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) -tutkimuksessa fluvastatiinin tehoa sydämeen kohdistuviin vakaviin haittatapahtumiin (major adverse cardiac events, MACE, eli sydänperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja sepelvaltimoiden revaskularisaatio) arvioitiin sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla, joille oli tehty ensimmäinen onnistunut perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Tutkimuksessa oli mukana sekä mies- että naispuolisia potilaita (ikä 18–80 vuotta), ja hoitoa edeltävä kokonaiskolesterolipitoisuus oli 3,5–7,0 mmol/l (135–270 mg/dl).

Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa fluvastatiini (n=844) annoksina 80 mg vuorokaudessa 4 vuoden ajan annettuna vähensi ensimmäisen sydämeen kohdistuvan vakavan haittatapahtuman (MACE) riskiä merkittävästi, 22 % (p=0,013), verrattuna lumelääkkeeseen (n=833). Primaari MACE-päätetapahtuma ilmeni 21,4 %:lla fluvastatiinihoitoa saaneista potilaista ja 26,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista (absoluuttinen riskiero: 5,2 %; 95 %:n luottamusväli: 1,1 - 9,3). Nämä hyödylliset vaikutukset olivat erityisen huomattavia aikuistyyppin diabetesta sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla oli usean suonen sydäntauti.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinivalmisteiden turvallisuutta ja tehoa 9–16-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, tutkittiin kahdessa avoimessa, 2 vuotta kestäneessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 114 potilaalla (66 poikaa ja 48 tyttöä). Potilaat saivat fluvastatiinia joko fluvastatiinikapseleina (20 mg/vrk - 40 mg kaksi kertaa päivässä) tai fluvastatiinia depotmuodossa kerran päivässä, jolloin annos titrattiin LDL-kolesterolissa todetun vasteen perusteella.

Ensimmäiseen tutkimukseen osallistui 29 esipuberteettivaiheessa olevaa 9–12-vuotiasta poikaa, joiden LDL-kolesteroliarvo oli > 90 prosenttia ikään nähden ja joiden vanhemmista toisella oli primaarinen hyperkolesterolemia ja joko ennenaikaisen iskeemisen sydäntaudin tai jänneksantomien perhehistoria. LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa keskimäärin 226 mg/dl vastaten arvoa 5,8 mmol/l (vaihteluväli: 137–354 mg/dl eli 3,6–9,2 mmol/l). Kaikille potilaille aloitettiin hoito fluvastatiinikapseleilla 20 mg/vrk, ja annosta suurennettiin joka 6. viikko ensin annokseen 40 mg/vrk ja sitten annokseen 80 mg/vrk (40 mg kaksi kertaa päivässä), jotta päästäisiin LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuteen 96,7–123,7 mg/dl (2,5–3,2 mmol/l).

Toiseen tutkimukseen osallistui 85 iältään 10–16-vuotiasta poikaa ja tyttöä, joilla oli joko LDL-kolesterolipitoisuus > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) tai LDL-kolesterolipitoisuus > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ja yksi tai useampia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä tai LDL-kolesterolipitoisuus > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ja todettu LDL-reseptorin virhe. LDL-kolesterolin lähtöarvo oli keskimäärin 225 mg/dl (5,8 mmol/l, vaihteluväli: 148–343 mg/dl eli 3,8–8,9 mmol/l). Kaikille potilaille aloitettiin hoito fluvastatiinikapseleilla 20 mg/vrk, ja annosta suurennettiin 6 viikon välein ensin 40 mg:aan vuorokaudessa, sitten 80 mg:aan vuorokaudessa (80 mg depottabletti), jotta päästäisiin LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuteen < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Potilaista 70 oli murrosiässä tai ohittanut murrosiän (tehon arviointi, n=69).

Ensimmäisessä tutkimuksessa (esipuberteetti-ikäisillä pojilla), fluvastatiini 20–80 mg/vrk alensi plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 21 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 27 %. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 161 mg/dl (4,2 mmol/l, vaihteluväli: 74–336 mg/dl eli 1,9–8,7 mmol/l). Toisessa tutkimuksessa (murrosikäisillä tai murrosiän ohittaneilla tytöillä ja pojilla), fluvastatiini 20–80 mg/vrk alensi plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 22 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 28 %. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 159 mg/dl (4,1 mmol/l, vaihteluväli: 90–295 mg/dl eli 2,3–7,6 mmol/l).

Molemmissa tutkimuksissa suurin osa potilaista (83 % ensimmäisessä ja 89 % toisessa tutkimuksessa) sai lopulta maksimivuorokausiannosta 80 mg/vrk. Kummankin tutkimuksen lopussa 26–30 % potilaista saavutti LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuden < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Fluvastatiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti (98 %), kun sitä annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille paastotilassa suun kautta liuksena. Fluvastatiinin imeytymisnopeus on lähes 60 % hitaampi otettaessa valmiste suun kautta fluvastatiinidepottabletteina kuin kapseleina, ja fluvastatiinin keskimääräinen viipymisaika elimistössä (mean residence time) pidentyy noin 4 tunnilla. Ruoan kanssa otettuna imeytyminen on hitaampaa.

### *Jakautuminen*

Fluvastatiinin pääasiallinen vaikutuskohta on maksa, jossa se myös pääosin metaboloituu. Fluvastatiinin absoluuttiseksi biologiseksi hyötyosuudeksi on arvioitu veren systeemisten pitoisuuksien perusteella 24 %. Lääkeaineen näennäinen jakautumistilavuus ( $V_z/f$ ) on 330 litraa. Verenkierrossa yli 98 % fluvastatiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin, eivätkä fluvastatiinin pitoisuus tai varfariini, salisyylihappo tai glyburidi vaikuta tähän sitoutumiseen.

### *Biotransformaatio*

Fluvastatiini metaboloituu pääosin maksassa. Veren mukana kiertää fluvastatiinia ja sen farmakologisesti inaktiivista metaboliittia N-desisopropyylipropionihappoa. Hydroksyloituneet

metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia, mutta niitä ei ole verenkierrossa. Fluvastatiinilla on useita vaihtoehtoisia sytokromi P450 (CYP450) -biotransformaatioreittejä. Fluvastatiinin metabolia on siten suhteellisen epäherkkä CYP450:n estolle.

Fluvastatiini esti vain niiden aineiden metaboliaa, jotka metaboloituivat CYP2C9:n kautta. Siitä huolimatta, että fluvastatiinin ja CYP2C9 -substraattien, kuten diklofenaakin, fenytoiinin, tolbutamidin ja varfariinin välisestä kilpailusta johtuvat yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, kliiniset tiedot viittaavat siihen, että tällaiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

#### *Eliminaatio*

Kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin tritiumilla merkittyä fluvastatiinia, virtsasta määritettiin 6 % ja ulosteista 93 % erittyneestä radioaktiivisuudesta. Fluvastatiinin osuus oli alle 2 % erittyneen radioaktiivisuuden kokonaismäärästä. Fluvastatiinin plasmapuhdistuman (CL/f) on laskettu olevan  $1,8 + 0,8$  l/min. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa ei viittaa fluvastatiinin kumuloitumiseen 80 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä. Suun kautta annetun 40 mg:n fluvastatiiniannoksen jälkeen fluvastatiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on  $2,3 \pm 0,9$  tuntia.

#### *Erityiset potilasryhmät*

Fluvastatiinin pitoisuus plasmassa ei vaihtele keskivertoväestössä iän eikä sukupuolen mukaan. Naisten ja iäkkäiden potilaiden hoitovasteen havaittiin kuitenkin olevan voimistunut. Koska fluvastatiini erittyy pääasiassa sapen kautta ja koska sillä on merkittävä presysteeminen metabolia, kumuloitumisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois, kun hoidetaan maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja farmakokinetiikasta lapsilla ei ole saatavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaiset tutkimukset, mukaan lukien turvallisuusfarmakologia, genotoksisuus, toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus, eivät antaneet viitteitä muista riskeistä kuin mitä voidaan farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella odottaa. Toksisuustutkimuksissa havaittiin lukuisia HMG-CoA reduktaasin estäjille tyypillisiä muutoksia. Kliinisiin havaintoihin perustuen, maksatutkimukset ovat jo suositeltavia (ks. kohta 4.4). Eläinkokeissa esiintynyt toksisuus oli joko epäoleellista ihmisillä tai esiintyi annoksilla, jotka ylittivät riittävästi maksimialtistuksen ihmisillä, ollen näin kliinisesti lähes merkityksetöntä. Huolimatta kolesterolin teoreettisesta vaikutuksesta alkionkehitykseen, eläintutkimuksissa ei havaittu viitteitä fluvastatiinin alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Maissitärkkelys  
Krospovidoni  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori

Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 20 mg:n kapseli)  
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 40 mg:n kapseli)  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate  
Vesi

#### Musta muste

Musta rautaoksidi (E172)  
Shellakka (E904)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

18 kuukautta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

#### Läpipainopakkaus

OPA/alumiini/PVC/alumiini

Pakkauskoot 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 500 ja kerrannaispakkaus, jossa 98 (2x49) kapselia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

20 mg kapseli: 23533  
40 mg kapseli: 23534

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.9.2009/28.10.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.9.2018