

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluvastatin Mylan 80 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 80 mg fluvastatiinia (fluvastatiinatriumina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 10 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

Tällä valmisteella ei voida noudattaa kaikkia hyväksytyjä annostussuosituksia.

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 %, voidaan käyttää aloitusannosta 20 mg fluvastatiinia iltaisin. Potilaille, joiden hoitotavoitteena on LDL-kolesterolipitoisuuden pienentyminen ≥ 25 %:lla, suositeltu aloitusannos on 40 mg fluvastatiinia iltaisin. Annosta voidaan suurentaa siten, että enimmäisannos on 80 mg päivässä, joka otetaan joko kerta-annoksena mihin tahansa aikaan päivästä (yksi Fluvastatin Mylan -depottabletti) tai 40 mg fluvastatiinia kaksi kertaa päivässä (yksi annos aamuisin, yksi annos iltaisin).

Fluvastatin Mylan on saatavilla vain 80 mg depottabletteina. 20 mg ja 40 mg annoksiin tulee käyttää muita fluvastatiinivalmisteita.

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.

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

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

Suosittelun aloitusannos on 20 mg fluvastatiinia. Annosmuutokset on tehtävä 6 viikon välein. Annostus määritellään yksilöllisesti LDL-kolesterolipitoisuuden ja suositellun hoitotavoitteen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 80 mg, joko 40 mg fluvastatiinia kahdesti vuorokaudessa tai yksi 80 mg depottabletti kerran päivässä.

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

Fluvastatiinia on tutkittu ainoastaan ≥ 9 -vuotiailla, heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Fluvastatiini eliminoiduu 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 ($CL_{Cr} < 0,5$ ml/s tai 30 ml/min), tulee näillä annoksilla aloitettaessa noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Fluvastatiinin 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 -tabletit voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja ne on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera.

Tabletteja ei saa jakaa, pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Fluvastatiini on vasta-aiheista potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on aktiivinen maksasairaus tai seerumin transaminaasipitoisuudet ovat kohonneet selittämättömästi ja pitkäaikaisesti (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8)
- raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Joillakin statiineilla, fluvastatiini mukaan lukien, 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 aivot toiminta, 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 lääkityksen aloittamisesta, annoksen suurentamisesta ja kaikille potilaille säännöllisesti tämän jälkeen. Jos aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) - tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvot nousevat yli kolminkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden ja pysyvät pitkään koholla, hoito on keskeytettävä. Mahdollisesti lääkkeen antoon liittyvää hepatiittia on esiintynyt hyvin harvoin ja se on korjaantunut keskeytettäessä hoito.

Fluvastatiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut maksasairaus tai jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Luurankolihakset

Fluvastatiinin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin myopatiaa. Myosiittia ja rhabdomyolyyssia on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla esiintyy selittämätöntä, epämääräistä lihaskipua, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta ja/tai kreatiiniкинаasiarvojen (CK) huomattavaa suurenemista, myopatian, myosiitin tai rhabdomyolyyysin mahdollisuus on otettava huomioon. Potilaita on siksi neuvottava viipymättä ilmoittamaan, jos ilmenee selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta, etenkin jos oireisiin liittyy huonovointisuuden tunnetta 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 kreatiiniкинаasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

Yhteisvaikutus fusidiinihapon kanssa

Fluvastatiinia ei tule annostella yhdessä systeemisten fusidiinihappoformulaatioiden kanssa eikä 7 päivän kuluessa fusidiinihappohoidon päättymisestä. Potilailla, joiden kohdalla fusidiinihapon systeemisen käytön katsotaan olevan välttämätöntä, tulee statiinihoito lopettaa fusidiinihappohoidon ajaksi. Fusidiinihappoa ja statiineja samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu rhabdomyolyyisitapauksia (sisältäen joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he kokevat heikkoutta, kipua tai arkuutta lihaksissa.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeuksellisissa tilanteissa, joissa fusidiinihappohoitoa on jatkettava pitkään, esim. vakavien infektioiden hoidossa, fluvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäyttöä tulee harkita vain tapauskohtaisesti

ja tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa.

Kreatiiniakinaasin mitta

Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että plasman kokonaiskreatiiniakinaasipitoisuuden tai muiden lihasentsyymien pitoisuuksien rutiiniluonteinen seuranta olisi tarpeen oireettomilta statiineja saavilta potilailta. Jos kreatiiniakinaasipitoisuus on mitattava, sitä ei pidä tehdä rankan fyysisen rasituksen jälkeen eikä epäiltäessä muuta vaihtoehtoista syytä kreatiiniakinaasipitoisuuden nousuun, koska tällöin arvojen tulkinta on vaikeaa.

Ennen hoitoa

Kuten muitakin statiineja, lääkärin on määrättävä fluvastatiinia varoen potilaille, joilla on rbdomyolyysille ja sen komplikaatioille altistavia tekijöitä. Kreatiiniakinaasipitoisuus on mitattava ennen fluvastatiinihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- Munuaisten vajaatoiminta
- Kilpirauhasen vajaatoiminta
- Potilaalla tai hänen suvussaan esiintyy perinnöllisiä lihassairauksia
- Statiini tai fibraatti on aikaisemmin aiheuttanut potilaalle lihastoksisuutta
- Alkoholin väärinkäyttö
- Sepsis
- Matala verenpaine
- Voimakas fyysinen lihasrasitus
- Suuri leikkaus
- Vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttien häiriö
- Iäkkäillä (> 70-vuotiailla) potilailla mittauksen tarpeellisuus on päätettävä muiden rbdomyolyysille altistavien tekijöiden mukaan.

Tällaisissa tilanteissa hoidon aiheuttamia riskejä on arvioitava suhteessa mahdolliseen hyötyyn ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan. Jos kreatiiniakinaasipitoisuus on merkittävästi koholla lähtötilanteessa (> 5 kertaa viitearvojen ylärajaan nähden), pitoisuus on mitattava uudelleen 5–7 vuorokauden kuluttua tulosten varmistamiseksi. Jos hoidon aloittamista edeltävät kreatiiniakinaasiarvot ovat edelleen merkittävästi koholla (> 5 kertaa viitearvojen ylärajaan nähden), hoitoa ei pidä aloittaa.

Hoidon aikana

Jos potilaalla ilmenee fluvastatiinihoidon aikana lihasoireita, kuten kipua, heikkoutta tai krampeja, CK-arvot on mitattava. Hoito on lopetettava, jos arvot ovat huomattavasti koholla (> 5 kertaa viitearvojen ylärajaan nähden).

Jos lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, hoidon keskeyttämistä on harkittava, vaikka CK-arvot olisivatkin koholla vähemmän kuin 5 kertaa viitearvojen ylärajaan nähden.

Jos oireet häviävät ja CK-arvot palaavat normaaleiksi, fluvastatiinihoidon tai muun statiinihoidon uudelleen aloittamista voidaan harkita pienimmällä annoksella potilasta tarkasti seuraten.

Myopatian riski on suurentunut potilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia lääkkeitä (myös 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 kolkisiinia. Fluvastatiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita tällaisia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisina tapauksina interstitiaalista keuhkosairautta; etenkin pitkäaikaisoidossa (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/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen 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 heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia (ks. lisätietoja kohdasta 5.1). Koska käytöstä lapsille ennen murrosikää on hyvin vähän tietoa, hoidon mahdollisia riskejä ja hyötyjä on punnittava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin käytöstä ei ole saatavilla tietoja potilailla, joilla on harvinainen sairaus nimeltään homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fibraatit ja niasiini

Fluvastatiinin samanaikaisella annolla betsafibraatin, gemfibrosiilin, siprofibraatin tai niasiinin (nikotiinihapon) kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta fluvastatiinin tai muiden lipidejä alentavien lääkeaineiden biologiseen hyötyosuuteen. Koska myopatian ja/tai rhabdomyolyyisin riskin on havaittu suurentuneen HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä, on yhdistelmähoitoon hyödyt ja riskit punnittava tarkoin, ja näiden lääkeyhdistelmien käytössä ehdottomasti noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Kolkisiini

Lihastoksisuutta, kuten lihaskipua, lihasten heikkoutta ja rhabdomyolyyssia, on raportoitu yksittäistapauksina kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ja näitä yhdistelmiä käytettäessä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini

Munuaissirteiden saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset osoittavat, että fluvastatiinin (annokseen 40 mg/vrk asti) hyötyosuus ei suurene kliinisesti merkittävästi potilailla, jotka saavat siklosporiinia stabiililla annoksella. Tulokset toisesta tutkimuksesta, jossa 80 mg depottabletti fluvastatiinia annettiin munuaissirteiden saaneille potilaille, jotka saivat siklosporiinia stabiililla annoksella, osoittivat altistuksen (AUC) fluvastatiinille sekä fluvastatiinin huippupitoisuuden (C_{max}) suurentuneen kaksinkertaiseksi verrattuna terveiltä tutkimushenkilöiltä aiemmin kerättyihin tietoihin. Vaikka fluvastatiinipitoisuuden nousu ei ollut kliinisesti merkittävä, yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen (ks. kohta 4.4). Fluvastatiinin aloitus- ja ylläpitoannosten tulee olla mahdollisimman pieniä, kun lääkettä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa.

Fluvastatiini 80 mg depottableteilla ei ollut vaikutusta siklosporiinin biologiseen hyötyosuuteen, kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti.

Varfariini ja muut kumariinijohdannaiset

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä fluvastatiinin ja varfariinin (kerta-annos) käyttö ei vaikuttanut haitallisesti varfariinin pitoisuuksiin plasmassa eikä protrombiiniaikaan verrattuna yksinään käytettyyn

varfariiniin. Yksittäisiä verenvuototapauksia ja/tai protrombiiniajan pidentymisiä on raportoitu hyvin harvoin fluvastatiinia saavilla potilailla, joita on samanaikaisesti hoidettu varfariinilla tai muilla kumariinijohdannaisilla. Siksi protrombiiniaikaa on seurattava huolellisesti varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia saavilla potilailla fluvastatiinihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai lopetettaessa hoito.

Rifampisiini

Fluvastatiinin antaminen terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, joita oli hoidettu rifampisiinilla, johti fluvastatiinin biologisen hyötyosuuden pienenemiseen noin 50 %. Vaikka ei ole kliinistä näyttöä siitä, että fluvastatiinin lipidiarvoja alentava teho muuttuisi pitkäaikaista rifampisiinihoitoa saavilla potilailla (esim. tuberkuloosin hoito), fluvastatiiniannoksen asianmukainen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta lipidiarvojen tyydyttävä aleneminen voidaan varmistaa.

Oraaliset diabeteslääkkeet

Potilailla, jotka käyttävät sulfonyyliureoita (glibenklamidi, tolbutamidi) suun kautta insuliinista riippumattoman tyypin 2 diabeteksen hoitoon, fluvastatiinin lisääminen hoitoon ei johda veren glukoositasapainon kliinisesti merkittäviin muutoksiin.

Kun glibenklamidilla lääkityille tyypin 2 diabetespotilaille (n = 32) annettiin fluvastatiinia (40 mg 2 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), glibenklamidin keskimääräinen C_{max} -arvo suureni 50 % ja AUC-arvo 69 % sekä $t_{1/2}$ piteni 121 %. Glibenklamidi (5–20 mg/vrk) lisäsi fluvastatiinin keskimääräistä C_{max} -arvoa 44 % ja AUC-arvoa 51 %. Tässä tutkimuksessa glukoosi-, insuliini- ja C-peptidipitoisuudet eivät muuttuneet. Samanaikaisesti glibenklamidilla (glyburidi) ja fluvastatiinilla hoidettavia potilaita on kuitenkin seurattava asianmukaisesti, jos fluvastatiiniannosta suurennetaan 80 milligrammaan vuorokaudessa.

Sappihappoja sitovat lääkeaineet

Fluvastatiini on annettava vähintään 4 tuntia hartsin (esim. kolestyramiinin) jälkeen, jotta fluvastatiinin hartsin sitoutumisesta aiheutuva merkittävä yhteisvaikutus voidaan välttää.

Flukonatsoli

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, joita oli lääkitty flukonatsolilla (CYP 2C9:n estäjä), fluvastatiiniaktiivisuus lisääntyi 84 % ja fluvastatiinin huippupitoisuus 44 %. Vaikka kliinistä näyttöä ei saatu fluvastatiinin haittavaikutusprofiilin muutoksesta potilailla, joita oli hoidettu 4 vuorokautta flukonatsolilla, fluvastatiinin yhteiskäytössä flukonatsolin kanssa on syytä olla varovainen.

Histamiinin H_2 -reseptorin antagonistit 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 farmakokineetiikkaan 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 verisuonitautien lääkkeet

Annettaessa fluvastatiinia samanaikaisesti propranololin, digoksiinin, losartaanin, klopidogreelin tai amlodipiinin kanssa ei esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Farmakokineettisiin tietoihin perustuen seuranta tai annoksen muuttamista ei tarvita, kun fluvastatiinia annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa.

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.

Fusidiinihappo

Samanaikainen systeemisen fusidiinihapon ja statiinien käyttö saattaa suurentaa myopatian, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, riskiä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen, vai molemmat) on toistaiseksi tuntematon. Rhabdomyolyyisitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmää.

Jos potilaan hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätöntä, fluvastatiinihoito tulisi keskeyttää fusidiinihappohoidon ajaksi. Katso myös kohta 4.4.

Greippimehu

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Jos potilas tulee raskaaksi fluvastatiinihoidon 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 johdannaisten synteesiä, ne saattavat raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Fluvastatiinihoito 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.

Fluvastatiini 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 valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmoin ilmoitetut haittavaikutukset ovat lievät ruuansulatuskanavan oireet, unettomuus ja päänsärky.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on listattu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on listattu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisin on ensimmäisenä. Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on listattu 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 saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Yliherkkyysoireyhtymät (ihottuma, urtikaria)
Hyvin harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Hyvin harvinainen	Parestesia, dysestesia, hypestesia, jonka tiedetään liittyvän myös perussairautena esiintyvään hyperlipidemiaan
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Tuntematon*	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, vatsakipu, dyspepsia
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin harvinainen	Angioedeema, kasvojen turvotus ja muut ihoreaktiot (esim. ekseema, dermatiitti, vesikelloinen rokkoihottuma)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Lihaskipu, lihasheikkous, myopatia
Hyvin harvinainen	Rabdomyolyyysi, lupus-tyyppinen oireyhtymä, myosiitti
Tuntematon	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	
Tuntematon*	Erektiohäiriö
Tutkimukset	
Yleinen	Veren kreatiinifosfokinaasitason nousu, veren transaminaasitason nousu

* Perustuu fluvastatiinin markkinoille tulon jälkeisiin spontaaniraportteihin ja kirjallisuuteen. Koska nämä ovat 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 painajaisunet
- muistinmenetys
- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).
- tendinopatia, toisinaan komplikaationa jänteen repeytyminen.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin turvallisuutta lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen 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 alaniiniaminotransferaasi- tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien 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 potilasjoukko (0,3–1,0 % :lle) kehittyi huomattavaa kreatiiniininaasipitoisuuden suurenemista (yli viisinkertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 kreatiiniininaasipitoisuuksia on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10A A04

Vaikutusmekanismi

Fluvastatiini on täysin synteettinen kolesterolia alentava lääkeaine, joka estää kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi aiheuttaa HMG-CoA:n muuttumisen mevalonaatiksi, joka on sterolien ja siten myös kolesterolin esiaste. Fluvastatiinin vaikutus kohdistuu pääasiassa maksaan, ja se on pääasiassa kahden erytroenantiomeerin rasemaatti. Toinen näistä erytroenantiomeereista on farmakologisesti aktiivinen. Kolesterolin biosynteesin estäminen alentaa kolesterolin pitoisuutta maksasoluissa, mikä stimuloi LDL-reseptorien synteesiä ja siten lisää LDL-partikkelien sisäänottoa. Näiden mekanismien lopullinen vaikutus on plasman kolesterolipitoisuuden pieneminen.

Fluvastatiinidepottabletit pienentävät 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).

Fluvastatiinidepottabletteja annettiin kolmessa pivotaalitutkimuksessa yli 800 potilaalle 24 viikkoa kestäneen aktiivisen hoidon ajan ja sitä verrattiin fluvastatiinihoitoon annoksella 40 mg kerran tai kaksi kertaa päivässä. Fluvastatiinidepottablettien 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 (fluvastatiinikapselit) ja aktiivisella vertailuaineella kontrolloidut tutkimukset (fluvastatiinidepottabletit)

	Kokonais-kolesteroli		Triglyseridi (TG)		LDL-kolesteroli		Apolipo-proteiini B		HDL-kolesteroli	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Kaikki potilaat										
Fluvastatiini-kapselit 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatiini-kapselit 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatiini-kapselit 40 mg ¹ kaksi kertaa päivässä	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatiini-depottabletit 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Lähtötilanteen TG ≥ 200mg/dl										
Fluvastatiini-kapselit 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatiini-kapselit 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatiini-kapselit 40 mg ¹ kaksi kertaa päivässä	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatiini-	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

depottabletit 80 mg ²										
-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

¹ Tiedot fluvastatiinikapseleista 12 lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta

² Tiedot fluvastatiini 80 mg depottableteista 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 luumenin 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-päätapahtuma 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

Fluvastatiinikapseleiden ja -depottablettien turvallisuutta ja tehoa 9–16-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, tutkittiin kahdessa avoimessa, 2 vuotta kestäneessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa. 114 potilaalle (66 poikaa ja 48 tyttöä) annettiin fluvastatiinia 20 mg/vrk – 40 mg kaksi kertaa päivässä kapseleina tai yksi 80 mg depottabletti 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 prosenttiä 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 (fluvastatiinidepottabletit), 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 (esimurrosikäisillä 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 Farmakokineetiikka

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 depottabletteina 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) 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-desisopropylylpropionihappoa. 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 $1,8 \pm 0,8$ l/min. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa ei viittaa fluvastatiinin kumuloitumiseen 80 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä. Suun kautta kapseleina annetun 40 mg:n fluvastatiiniannoksen jälkeen fluvastatiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on $2,3 \pm 0,9$ tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Fluvastatiinin pitoisuus plasmassa ei vaihtelee 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

Tabletitydin:
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi 50
Makrogoli 6000
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-Al): 3 vuotta
HDPE-purkki, jossa mukana kuivausaine ja lasipurkki, jossa mukana kuivausaine: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Läpipainopakkaukset: Pidä läpipainolevyt ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Lasipurkki ja HDPE-purkki: Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-Al). Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tai 490

depottablettia.

HDPE-purkit, joissa mukana kuivausaine. Napsautettava LDPE-korkki, jossa on turvasuljin.
Kuivausaineena on HDPE-muovirasiat, jotka on täytetty aktivoitulla silikageelillä. Pakkauskoko: 250 depottablettia.

Pyöreä, ruskea lasipurkki, joka on suljettu kumitetulla sinetöidyllä muovikierrekannella (HDPE).
Kuivausaineena on HDPE-muovirasiat, jotka on täytetty aktivoitulla silikageelillä.
Pakkauskoot: 28, 98, 100, 250 tai 500 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23443

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.3.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2019