

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 resiiniin kanssa, valmisteiden annon välillä on oltava vähintään 4 tuntia, jotta vältetään lääkeaineen resiiniin 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 familiaalinen hyperkolesterolemia

Ennen kuin fluvastatiinihoito aloitetaan vähintään 9-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen 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 familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Fluvastatiini 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 ($CL_{Cr} < 0,5$ 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 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 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 keskeyttäessä hoito.

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

Luurankolihakset

Fluvastatiinin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin myopatiata. Myosiittia ja rabdomyolyyssia on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla esiintyy selittämätöntä, epämääräistä lihaskipua, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta ja/tai kreatiiniкинаasiarvojen (CK) huomattavaa suurenemista, myopatian, myosiitin tai rabdomyolyyysin 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 rabdomyolyyssitapauksia (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.

Kreatiinikinaasin mittaus

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

Ennen hoitoa

Kuten muitakin statineja, lääkärin on määrättävä fluvastatiinia varoen potilaille, joilla on rabdomyolyysille ja sen komplikaatioille altistavia tekijöitä. Kreatiinikinaasipitoisuus on mitattava ennen fluvastatiinihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- Munuaisten vajaatoiminta
- Kilpirauhasen vajaatoiminta
- Potilaalla tai hänen suvussaan esiintyy perinnöllisiä lihassairauksia
- Statiini tai fibraatti on aikaisemmin aiheuttanut potilaille 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 rabdomyolyysille altistavien tekijöiden mukaan.

Tällaisissa tilanteissa hoidon aiheuttamia riskejä on arvioitava suhteessa mahdolliseen hyötyyn ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan. Jos kreatiinikinaasipitoisuus on merkittävästi koholla lähtötilanteessa (> 5 kertaa viitearvojen ylärajaan nähden), pitoisuus on mitattava uudelleen 5–7 vuorokauden kuluttua tulosten varmistamiseksi. Jos hoidon aloittamista edeltävät kreatiinikinaasiarvot 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 kramppeja, 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 potilaille, 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 kolkisiineja. 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 pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voi ilmetä hengenahdistusta, kuivaa yskää ja yleiskunnon heikentymistä (väsymys, laihtuminen ja kuume). Jos epäillään, että potilaille 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 tietoa 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 rabdomyolyyysin 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 rabdomyolyyysiä, 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

Munuaissiirteen 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 munuaissiirteen 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 hartsiin sitoutumisesta aiheutuva merkittävä yhteisvaikutus voidaan välttää.

Flukonatsoli

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, joita oli lääkitty flukonatsolilla (CYP2C9:n estäjä), fluvastatiinialtistus 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 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 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 entsyymien 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 rhabdomyolyyysin, 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 johdannaisien 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin 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	Yliherkkyysoireet (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.

Pediatriiset 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 potilasjoukolle (0,3–1,0 %:lle) kehittyi huomattavaa kreatiiniinaasipitoisuuden suurenemista (yli viisinkertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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 kreatiiniinaasipitoisuuksia on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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 pieneneminen.

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)

	Kokonaiskolesteroli		Triglyseridi (TG)		LDL-kolesteroli		Apolipoproteiini 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
Fluvastatiinidepottabletit 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 depotableteista 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 leesioden 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-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

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 persentiiliä ikään nähden ja joiden vanhemmista toisella oli primaarinen hyperkolesterolemia ja joko ennenaikaisen iskeemisen sydäntaudin tai jänneksantoomien 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Fluvastatiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti (98 %) kun sitä annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille paastotilassa suun kautta liuoksena. 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_{zf}) 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 $1,8 \pm 0,8$ 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.

Eriyiset 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 perinnöllinen 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

Tablettiydin:

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 pakkauskoost

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-Al). Pakkauskoost: 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: 28.10.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluvastatin Mylan 80 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 80 mg fluvastatin (som fluvastatinnatrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Gul, rund, biconvex tablett, 10 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dyslipidemi

Förutom diet vid primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi hos vuxna, när svaret på diet och andra icke-farmakologiska behandlingsalternativ (t.ex. motion, viktnedgång) inte ensamt är tillräckligt.

Sekundärt förebyggande av kranskärlssjukdom

Sekundärt förebyggande av allvarliga kardiovaskulära händelser, hos vuxna patienter med kranskärlssjukdom, efter ballongdilatation (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Inte alla godkända doseringsrekommendationer kan följas med denna produkt.

Vuxna

Dyslipidemi

Patienter ska följa en normal kolesterolsänkande diet innan de påbörjar behandling med fluvastatin, vilken även ska fortsättas under behandlingen.

Initiala doser och underhållsdoser bör individualiseras enligt LDL-kolesterol i utgångssituationen och behandlingsmålet.

Rekommenderade doser är från 20 mg till 80 mg per dag. För de patienter för vilka målet för LDL-kolesterolsänkningen är < 25 %, kan en inledande dos på 20 mg fluvastatin ges på kvällen. För patienter för vilka behandlingsmålet är en LDL-kolesterolsänkning på ≥ 25 %, är den rekommenderade startdosen 40 mg fluvastatin på kvällen. Dosen kan ökas så att den maximala dosen är 80 mg per dag, given antingen som engångsdos (en Fluvastatin Mylan depottablett) när som helst eller som en 40 mg fluvastatin två gånger per dag (en på morgonen, en på kvällen).

Fluvastatin Mylan är endast tillgänglig som 80 mg depottabletter. Andra fluvastatinpreparat ska användas för doserna 20 mg och 40 mg.

Den största lipidsänkande effekten uppnås för bägge doserna inom 4 veckor. Intervallet mellan dosändringar bör vara 4 veckor eller längre.

Sekundärt förebyggande av kranskärslsjukdom

För patienter med kranskärslsjukdom är en lämplig daglig dos efter ballongutvidgning 80 mg.

Fluvastatin är effektivt som monoterapi. När fluvastatin används tillsammans med kolestyramin eller andra resiner, ska det gå minst 4 timmar mellan administreringarna av preparaten för att undvika den betydande kombinerade effekt som orsakas av att läkemedlet binds till resinet. I fall där samtidig användning med fibrat eller niacin är nödvändig, bör fördelarna och riskerna med kombinationsbehandling övervägas noggrant (för användning med fibrater eller niacin, se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Innan behandling med fluvastatin påbörjas för minst 9-åriga barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, bör patienten inleda en kolesterolsänkande diet, som ska fortsätta under behandlingen.

Rekommenderad startdos är 20 mg fluvastatin. Dosändringar ska göras med 6 veckors mellanrum. Doseringen fastslås individuellt i enlighet med LDL-kolesterolvärdet och behandlingsmålet. Högsta dygnsdos är 80 mg antingen som 40 mg fluvastatin två gånger dagligen eller som en 80 mg depottablett en gång dagligen.

Användningen av fluvastatin i kombination med nikotinsyra, kolestyramin eller fibrater har inte studerats hos barn och ungdomar.

Fluvastatin har endast studerats hos barn ≥ 9 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi.

Nedsatt njurfunktion

Fluvastatin Mylan elimineras via levern och endast mindre än 6 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen. Fluvastatinets farmakokinetik ändra inte ifall patienten har lindrigt eller mycket nedsatt njurfunktion. Därför krävs ingen dosjustering för denna patientgrupp, men eftersom det finns begränsad erfarenhet av doser > 40 mg dagligen hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr} < 0,5$ ml/s eller 30 ml/min), bör försiktighet iaktas när dessa doser påbörjas.

Nedsatt leverfunktion

Fluvastatin är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom eller hos patienter med oförklarlig och långvarig förhöjning av serumtransaminaser (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för denna patientgrupp.

Administreringsätt

Oralt.

Fluvastatin Mylan tabletter kan tas med eller utan mat och ska sväljas hela med ett glas vatten. Tabletterna ska inte delas, tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Fluvastatin är kontraindicerat:

- för patienter med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- för patienter med aktiv leversjukdom eller oförklarliga och långvariga förhöjningar av serumtransaminas (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8)
- under graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Fall av både dödlig och icke-dödlig leversvikt har rapporterats för vissa statiner, inklusive fluvastatin, efter marknadsföringen. Även om ett orsakssamband med fluvastatinbehandling inte har fastställts, bör patienter uppmanas att rapportera alla eventuella tecken eller symtom som tyder på nedsatt leverfunktion (t.ex. illamående, kräkningar, aptitlöshet, gulsot, nedsatt hjärnfunktion, lätt att få blåmärken eller blödningar) och ett avbrytande av behandlingen bör övervägas.

Precis som med andra lipidsänkande läkemedel rekommenderas att leverfunktionstester utförs innan behandling påbörjas, och 12 veckor efter påbörjad behandling eller dosökning, och därefter regelbundet för alla patienter. Om nivåerna av aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) stiger till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet, och förblir förhöjda under lång tid, bör behandlingen avbrytas. I mycket sällsynta fall har potentiellt läkemedelsrelaterad hepatit rapporterats, vilken korrigerats efter avbruten behandling.

Försiktighet bör iaktas när fluvastatin administreras till patienter med tidigare leversjukdom eller högt alkoholinlag i anamnesen.

Skelettmuskler

Myopati har sällan rapporterats i samband med användning av fluvastatin. Myosit och rabdomyolys har rapporterats i mycket sällsynta fall. Om en patient har oförklarlig diffus muskelsmärta, ömhet eller muskelsvaghet och/eller en signifikant ökning av kreatinkinas (CK), bör möjligheten för myopati, myosit eller rabdomyolys beaktas. Patienter bör därför uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet, särskilt om det är förknippat med illamående eller feber.

Mycket sällsynta fall av immunförmedlad nekrotiserande myopati (IMNM) har rapporterats under eller efter behandling med vissa statiner. Kliniska tecken på IMNM inkluderar ihållande proximal muskelsvaghet och förhöjt serumkreatinkinas, och dessa symtom är ihållande trots avbrytande av statinbehandling.

Interaktion med fusidinsyra

Fluvastatin ska inte användas samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter utsättning av fusidinsyra. Om användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör statinbehandling avbrytas under behandling med fusidinsyra. Fall av rabdomyolys (inklusive några fall som lett till döden) har rapporterats hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienterna bör uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de upplever symtom på muskelsvaghet, muskelsmärta eller -ömhet.

Statinbehandling kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I exceptionella situationer då långvarig systemisk fusidinsyrabehandling är nödvändig, till exempel vid behandling av allvarliga infektioner, ska samtidig användning av fluvastatin och fusidinsyra övervägas fallvis och under noggrann medicinsk övervakning.

Kreatinkinasmätning

Det finns för närvarande inget belegg för att kräva rutinmässig kontroll av totalkreatinkinasset i plasma eller andra muskelenzymnivåer hos symptomfria patienter som behandlas med statiner. Om

kreatinkinasnivån behöver bestämmas, bör den inte göras efter ansträngande träning eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt kreatinkinas föreligger, eftersom värdena då är svåra att tolka.

Före behandlingen

Som med alla andra statiner bör läkare vara försiktiga vid förskrivning av fluvastatin till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys och dess komplikationer. Kreatinkinasnivåer bör bestämmas i följande situationer innan behandling med fluvastatin påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyreoos
- Ärftliga muskelsjukdomar hos patienten eller i familjen
- Tidigare muskeltoxicitet i samband med användning av statiner eller fibrater
- Alkoholmissbruk
- Sepsis
- Hypotension
- Efter ansträngande muskelträning
- Betydande kirurgiskt ingrepp
- Allvarlig metabola, endokrina eller elektrolytrubbningar
- Hos äldre (> 70 år) ska nödvändigheten av dessa bestämmningar beaktas utifrån förekomst av andra predisponerande faktorer för rabdomyolys.

Riskerna med behandling i en sådan situation bör vägas mot de potentiella fördelarna, och klinisk övervakning av patienten rekommenderas. Om kreatinkinasnivån är signifikant förhöjd vid baslinjen (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet), bör nivån bestämmas på nytt efter 5 till 7 dagar för att bekräfta resultaten. Om kreatinkinasnivåerna före behandling fortfarande är signifikant förhöjda (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) bör behandlingen inte påbörjas.

Under behandlingen

Om patienter utvecklar muskelsymtom som smärta, svaghet eller kramper under behandling med fluvastatin, bör patientens kreatinkinasnivåer bestämmas. Behandlingen bör avbrytas om dessa värden är klart förhöjda (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet).

Om muskelsymtom är allvarliga och orsakar dagliga besvär, även om de CK-värdena är förhöjda till ≤ 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet, bör avbrytande av behandlingen övervägas.

Om symtomen försvinner och CK-värdena återgår till det normala kan återinförande av fluvastatin eller annan statinbehandling övervägas med en lägre dos och patientens tillstånd noga följs.

En ökad risk för myopati har rapporterats hos patienter som får immunsuppressiva läkemedel (inklusive ciklosporin), fibrater, nikotinsyra eller erytromycin i kombination med andra HMG-CoA-reduktashämmare. Enstaka fall av myopati har rapporterats efter marknadsföring, när ciklosporin eller kolkiciner administrerats tillsammans med fluvastatin. Man bör vara försiktig vid användning av fluvastatin ifall patienten samtidigt använder andra liknande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Interstitiell lungsjukdom

Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats vid användning av vissa statiner; särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtomen kan vara andfäddhet, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktminskning och feber). Vid misstanke om interstitiell lungsjukdom, bör statinbehandling avbrytas.

Diabetes Mellitus

Det finns indikationer på att statiner, som en klasseffekt, skulle höja blodsockret och orsaka hyperglykemi hos vissa patienter i riskgruppen, vilket kräver standardbehandling för diabetes. De positiva kärleffekterna uppväger dock diabetesrisken och det finns därför ingen anledning att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (fastande blodsocker 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m²,

förhöjda triglycerider, hypertension) bör övervakas både kliniskt och genom laborietester, i enlighet med nationella behandlingsriktlinjer.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Preparatets effekt och säkerhet har inte studerats längre än under två år hos patienter som är yngre än 18 år. Det finns inga data om effekterna av långvarig behandling på fysisk, mental och sexuell mognad. Den långsiktiga effekten av behandling med fluvastatin i barndomen på morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Fluvastatin har endast studerats hos barn som är 9 år och äldre, med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 5.1 för mer information). Eftersom mycket lite information finns tillgänglig gällande barn före puberteten, bör de potentiella riskerna och fördelarna med behandlingen noggrant övervägas innan behandlingen påbörjas.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Det finns inga data om användning av fluvastatin hos patienter med den mycket sällsynta sjukdomen homozygot familjär hyperkolesterolemi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fibrater och niacin

Samtidig administrering av fluvastatin och betsafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat eller niacin (nikotinsyra) hade ingen kliniskt signifikant effekt på biotillgängligheten för fluvastatin eller andra lipidsänkande läkemedel. Eftersom en ökad risk för myopati och/eller rabdomyolys har observerats vid samtidig användning av HMG-CoA-reduktashämmare och dessa läkemedel, bör fördelarna och riskerna med kombinationsbehandling övervägas noggrant och försiktighet bör absolut iaktas vid användning av dessa läkemedelskombinationer (se avsnitt 4.4).

Kolkiciner

Muskeltoxicitet såsom muskelsmärta, muskelsvaghet och rabdomyolys har i enstaka fall rapporterats vid samtidig användning av kolkicin. Fördelarna och riskerna med samtidig behandling bör vägas noggrant och dessa kombinationer bör användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

Studier på njurtransplanterade patienter tyder på att biotillgängligheten för fluvastatin (upp till 40 mg/dag) inte kliniskt ökat signifikant hos patienter som får stabila doser av ciklosporin. Resultaten av en annan studie där 80 mg fluvastatindepottabletter gavs till njurtransplanterade patienter som fick en stabil dos av ciklosporin visade på exponering (AUC) för fluvastatin och att den maximala fluvastatinkoncentrationen (C_{max}) ökat till det dubbla jämfört med data som tidigare insamlats från friska försökspersoner. Även om denna ökning av fluvastatinnivåerna inte var kliniskt signifikant, bör försiktighet iaktas vid användning av kombinationen (se avsnitt 4.4). Start- och underhållsdoser av fluvastatin bör vara så låga som möjligt vid samtidig administrering med ciklosporin.

Fluvastatin 80 mg depottabletter påverkade inte biotillgängligheten av ciklosporin vid samtidig administrering.

Warfarin och andra kumarinderivat

Hos friska frivilliga påverkade inte samtidig administrering av fluvastatin och warfarin (engångsdos) warfarin-plasmakoncentrationerna eller protrombintiden negativt jämfört med då enbart warfarin användes. Emellertid har enskilda fall av blödning och/eller förlängd protrombintid rapporterats i mycket sällsynta fall hos patienter som fått fluvastatin samtidigt med warfarin eller andra kumarinderivat. Om en patient får warfarin eller andra kumarinderivat rekommenderas övervakning av protrombintid vid start, stopp eller ändring av fluvastatindosen.

Rifampicin

När fluvastatin administrerades till friska frivilliga som fått rifampicin minskade biotillgängligheten för fluvastatin med cirka 50 %. Även om det för närvarande inte finns några kliniska bevis för att den lipidsänkande effekten av fluvastatin förändras, kan dosen av fluvastatin behöva justeras på lämpligt sätt för att sänka lipidnivåerna tillräckligt hos patienter som får långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. behandling av tuberkulos).

Orala diabetesläkemedel

Hos patienter som får orala sulfonureider (glibenklamid, tolbutamid) för behandling av icke-insulinberoende (typ 2) diabetes resulterar inte tillsats av fluvastatin i kliniskt relevanta förändringar av sockerbalansen.

Administrering av fluvastatin (40 mg två gånger dagligen i 14 dagar) till glibenklamidbehandlade patienter med typ 2-diabetes (n = 32) ökade medelvärdet för C_{\max} med cirka 50 %, AUC med cirka 69 % och $t_{1/2}$ 121 % för glibenklamid. Glibenklamid (5–20 mg dagligen) ökade medelvärdet för C_{\max} med cirka 44 % och AUC med cirka 51 % för fluvastatin. Det förekom inga förändringar i glukos-, insulin- och C-peptidnivåerna i denna studie. Lämplig övervakning av patienter som får glibenklamid (glyburid) och fluvastatin samtidigt bör dock fortsättas om fluvastatindosen ökas till 80 mg dagligen.

Gallsyrebindare

Fluvastatin ska ges minst 4 timmar efter harts (t.ex. kolestyramin), för att undvika en signifikant interaktion p.g.a. läkemedlets bindning till harts.

Flukonazol

När fluvastatin administrerades till friska frivilliga som fått flukonazol (CYP2C9-hämmare) ökade fluvastatinexponeringen med 84 % och den högsta koncentrationen för fluvastatin med 44 %. Även om inga kliniska bevis på en förändring av säkerhetsprofilen för fluvastatin observerades hos patienter som tidigare fått flukonazol i 4 dagar, bör försiktighet iaktas när fluvastatin och flukonazol administreras samtidigt.

Histamin- H_2 -receptorantagonister och protonpumpshämmare

Samtidig användning av fluvastatin och cimetidin, ranitidin eller omeprazol resulterar i en ökning av biotillgängligheten för fluvastatin, vilket dock inte är kliniskt relevant.

Fenytoin

Förändringarna i fenytoins farmakokinetik efter samtidig användning av fluvastatin är relativt små och saknar klinisk betydelse. Således är rutinemässig övervakning av plasmakoncentrationen av fenytoin tillräcklig när fenytoin administreras samtidigt med fluvastatin.

Kardiovaskulära läkemedel

Samtidig användning av fluvastatin och propranolol, digoxin, losartan, klopidogrel eller amlodipin resulterar inte i kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner. Baserat på farmakokinetiska data är det inte nödvändigt med särskild övervakning eller dosjustering när fluvastatin administreras samtidigt med dessa läkemedel.

Itrakonazol och erytromycin

Samtidig administrering av fluvastatin med de potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmarna itrakonazol och erytromycin hade minimal effekt på fluvastatins biotillgänglighet. Med tanke på den låga involveringen av detta enzym i metabolismen för fluvastatin är det osannolikt att andra CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, cyklosporin) påverkar fluvastatins biotillgänglighet.

Fusidinsyra

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka om systemisk fusidinsyra och statiner administreras samtidigt. Mekanismen för denna interaktion (vare sig farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller båda) är fortfarande okänd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys

(inklusive några fall som lett till döden) hos patienter som fått denna kombination. Om systemisk fusidinsyrabehandling är nödvändig, bör behandlingen med fluvastatin avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra. Se även avsnitt 4.4.

Grapefruktjuice

Eftersom fluvastatin inte samverkar med andra CYP3A4-substrat förväntas det inte interagera med grapefruktjuice.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor som kan bli gravida

Kvinnor som kan bli gravida måste använda ett tillförlitligt preventivmedel.

Om en patient blir gravid under behandling med fluvastatin måste behandlingen avbrytas.

Graviditet

Det finns enbart begränsade data från användning av fluvastatin hos gravida kvinnor.

Eftersom HMG-CoA-reduktashämmare minskar syntesen av kolesterol och eventuellt andra biologiskt aktiva kolesterolderivat, kan de eventuellt orsaka fosterskador vid användning under graviditet. Därför är behandling med fluvastatin kontraindicerad under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Baserat på prekliniska data förväntas fluvastatin utsöndras i bröstmjolk. Det finns enbart begränsad information om effekterna av fluvastatin på nyfödda/spädbarn.

Fluvastatin är kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurförsök observerades ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är lindriga mag-tarmsymtom, sömnlöshet och huvudvärk.

Biverkningarna (tabell 1) är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. I vardera organsystemklassen har biverkningarna listats enligt frekvens, så att den vanligaste kommer först. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna baseras på följande klassificering (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Trombocytopeni
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (hudutslag, urtikaria)
Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk

Mycket sällsynta	Parestesi, dysestesi, hypoestesi, även känd för att vara associerad med underliggande hyperlipidemi
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens*	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, buksmärta, dyspepsi
Mycket sällsynta	Pankreatit
Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	Angioödem, ansiktssvullnad och andra hudreaktioner (t.ex. eksem, dermatit, vesikulärt exantem)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Muskelsmärta, muskelsvaghet, myopati
Mycket sällsynta	Rabdomyolys, lupusliknande syndrom, myosit
Ingen känd frekvens	Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Ingen känd frekvens*	Erekttil dysfunktion
Undersökningar	
Vanliga	Ökning av kreatinfosfokinas i blodet, ökning av transaminas i blodet

* Baserat på spontana rapporter efter marknadsföringen av fluvastatin, och litteratur. Eftersom detta är frivilliga rapporter från en population vars exakta storlek är okänd, kan frekvensen inte uppskattas på ett tillförlitligt sätt och klassificeras därför som ingen känd frekvens.

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- sömnstörningar; inklusive sömnlöshet och mardrömmar
- minnesförlust
- sexuell dysfunktion
- depression
- diabetes mellitus: Frekvensen beror av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni)
- tendinopati, ibland med senruptur som komplikation.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Säkerheten för fluvastatin hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utvärderades i två öppna, icke-jämförande kliniska studier på 114 patienter i åldern 9 till 17 år och konstaterades vara liknade den för hos vuxna. Inga effekter på tillväxt och sexuell mognad observerades i någon av de kliniska studierna. Emellertid var studiernas förmåga att upptäcka sådana effekter av behandlingen begränsad.

Laboratoriefynd

Biokemiska abnormiteter i leverfunktionen har förknippats med HMG-CoA-reduktashämmare och andra lipidsänkande läkemedel. Kombinerade analyser från kontrollerade kliniska prövningar bekräftade att nivåerna av alaninaminotransferas eller aspartataminotransferas ökade till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet hos 0,2 % av dem som fick fluvastatinkapslar 20 mg/dag, hos 1,5 till 1,8 % av dem som fick fluvastatinkapslar 40 mg/dag, 1,9 % av dem som fick fluvastatin-

depottabletter 80 mg/dag och hos 2,7 till 4,9 % av dem som fick fluvastatin 40 mg två gånger dagligen. Majoriteten av patienter med sådana biokemiska fynd uppvisade inga symtom. Ett mycket litet antal patienter (0,3–1,0 %) utvecklade en signifikant ökning av kreatinkinas (mer än fem gånger den övre gränsen för normalvärdet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns för närvarande begränsad erfarenhet av överdosering med fluvastatin. Det finns ingen specifik behandling för överdosering med fluvastatin. Vid överdosering ska patienten behandlas enligt symtom och stödjande behandling ska inledas vid behov. Leverfunktionstester och serumkreatinkinasnivåer bör övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare, ATC-kod: C10AA04

Verkningsmekanism

Fluvastatin är ett helsyntetiskt kolesterolsänkande läkemedel som hämmar HMG-CoA-reduktas kompetitivt. HMG-CoA-reduktas katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonsyra, en prekursor till steroler, däribland kolesterol. Fluvastatins effekt utövas huvudsakligen i levern och det är ett racemat av två erytroenantiomererna. En av dessa erytroenantiomerer är farmakologiskt aktiv. Hämmningen av kolesterolbiosyntesen reducerar mängden av kolesterol i levercellerna, vilket stimulerar syntesen av LDL-receptorer och därmed ökar upptaget av LDL-partiklar. Slutresultatet av dessa mekanismer är en sänkning av plasmakoncentrationen av kolesterol.

Fluvastatin depottabletter minskar totalkolesterol, LDL-kolesterol, halten av apolipoprotein B och ökar HDL-kolesterolet hos patienter med hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

Klinisk effekt och säkerhet

I 12 placebokontrollerade studier hos patienter med typ IIa eller IIb hyperlipoproteinemi administrerades fluvastatinkapslar ensamt till 1 621 patienter i dygnsdoserna 20 mg, 40 mg och 80 mg (40 mg två gånger dagligen) under minst 6 veckor. I en 24-veckorsanalys resulterade dagliga doser på 20 mg, 40 mg och 80 mg dosberoende minskningar av totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerid och ökning av HDL-kolesterol (se tabell 2).

Fluvastatindepottabletter administrerades till mer än 800 patienter i tre pivotala studier under 24 veckors aktiv behandling och jämfördes med fluvastatinbehandlingen med dosen 40 mg en eller två gånger dagligen. Fluvastatindepottabletter dygnsdos 80 mg en gång dagligen minskade signifikant totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och apolipoprotein B (se tabell 2).

Terapeutiskt svar var väl etablerat inom två veckor, och det största svaret uppnåddes inom fyra veckor. Efter fyra veckors behandling var medianminskningen i LDL-kolesterol 38 % och vid vecka 24 (ändpunkt) var medianminskningen i LDL-kolesterol 35 %. HDL-kolesterol konstaterades också ha ökat signifikant.

Tabell 2 Median procentuell förändring av lipidparametrar (från baslinje till vecka 24) Placebokontrollerade studier (fluvastatin-kapslar) och studier kontrollerade med aktiv jämförelsesubstans (fluvastatindepottablett)

Dos	Totalkolesterol		Triglycerid (TG)		LDL-kolesterol		Apolipoprotein B		HDL-kolesterol	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Alla patienter										
Fluvastatin 20 mg kapslar ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg kapslar ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg kapslar ¹ två gånger per dag	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin 80 mg depottabletter ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Baslinje TG ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatin 20 mg kapslar ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg kapslar ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg kapslar ¹ två gånger per dag	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin 80 mg depottabletter ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Data för fluvastatin-kapslar från 12 placebokontrollerade studier

² Data för fluvastatin 80 mg depottabletter från tre 24-veckors kontrollerade studier

I Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS)-studien utvärderades effekten av fluvastatin på koronar ateroskleros med hjälp av kvantitativ koronarangiografi hos manliga och kvinnliga patienter (ålder 35–75 år) med kranskärllssjukdom och en LDL-kolesterolhalt på 3,0–4,9 mmol/l (115–190 mg/dl) vid starttidpunkten. I denna randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade kliniska prövning behandlades 429 patienter med antingen fluvastatin 40 mg/dag eller placebo. Kvantitativa koronarangiogram utvärderades vid baslinjen och efter 2,5 års behandling, och de kunde utvärderas för 340 av 429 patienter. Behandling med fluvastatin bromsade utvecklingen av koronaraterosklerotiska lesioner med 0,072 mm (95 % KI, när med vård uppnådd skillnad var -0,1222

till -0,022 mm) under 2,5 år, uttryckt som förändringen i minsta lumendiameter (fluvastatin -0,028 mm mot placebo -0,100 mm). En direkt korrelation mellan angiografiska fynd och risken för kardiovaskulära händelser har inte påvisats.

I Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)-studien, bedömdes effekten av fluvastatin på större hjärthändelser (major adverse cardiac events, MACE, eller hjärtrelaterad död, icke-dödlig hjärtinfarkt och koronar revaskularisering) hos patienter med kranskärslsjukdom, vilka genomgått sin första lyckade perkutana koronarintervention. Studien inkluderade både manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 18 till 80 år) med total kolesterol före behandling från 3,5 till 7,0 mmol/l (135 till 270 mg/dl).

I denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studie minskade fluvastatin (n = 844) vid doser på 80 mg dagligen i 4 år signifikant risken för första större hjärthändelse (MACE) med 22 % (p = 0,013) jämfört med placebo (n = 833). Den primära slutpunkten för MACE inträffade hos 21,4 % av de patienter som behandlades med fluvastatin och 26,7 % av de placebobehandlade patienterna (absolut riskdifferens: 5,2 %; 95 % konfidensintervall: 1,1–9,3). Dessa fördelaktiga effekter märktes särskilt hos patienter med diabetes mellitus och hos patienter med multikärll-hjärtsjukdom.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Säkerheten och effekten av fluvastatinkapslar och fluvastatindepottabletter hos barn och ungdomar i åldern 9 till 16 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, studerades i två öppna, 2-åriga okontrollerade studier. 114 patienter (66 pojkar och 48 flickor) behandlades med fluvastatin antingen 20 mg/dag – 40 mg två gånger dagligen som kapslar eller en 80 mg depottablett en gång dagligen enligt ett dositeringsschema baserat på responsen för LDL-kolesterolet.

I den första studien deltog 29 pojkar i förpuberteten, i åldrarna 9 till 12 år, med LDL-kolesterolnivåer > 90:e percentilen för åldern, och med en förälder med primär hyperkolesterolemi och en familjehistoria av antingen för tidig ischemisk hjärtsjukdom eller senxantom. Genomsnittligt LDL-kolesterol vid baslinjen var 226 mg/dl, motsvarande 5,8 mmol/l (intervall: 137–354 mg/dl eller 3,6–9,2 mmol/l). För alla patienter inleddes behandlingen med fluvastatinkapslar 20 mg/dag, och dosen ökades var sjätte vecka, först till 40 mg/dag och sedan till 80 mg/dag (40 mg två gånger dagligen) för att nå målet för LDL-kolesterolnivån 96,7–123,7 mg/dl (2,5–3,2 mmol/l).

Den andra studien involverade 85 pojkar och flickor i åldern 10 till 16 år, vilka antingen hade en LDL-kolesterolnivå > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) eller en LDL-kolesterolnivå > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) och en eller flera riskfaktorer för kranskärslsjukdom, eller LDL-kolesterolhalt > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) och en etablerad LDL-receptordefekt. Genomsnittligt LDL-kolesterol vid baslinjen var 225 mg/dl (5,8 mmol/l, intervall: 148–343 mg/dl eller 3,8–8,9 mmol/l). För alla patienter inleddes behandlingen med fluvastatinkapslar 20 mg/dag, och dosen ökades var sjätte vecka, först till 40 mg/dag och sedan till 80 mg/dag (fluvastatindepottabletter) för att nå målet för LDL-kolesterolnivån < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 av patienterna var i puberteten eller hade passerat puberteten (utvärdering av effekt, n = 69).

I den första studien (prepubertala pojkar) minskade fluvastatin 20–80 mg/dag den totala plasmakolesterolen i plasma med 21 % och LDL-kolesterolen med 27 %. I medeltal uppnådd LDL-kolesterolnivå var 161 mg/dl (4,2 mmol/l, intervall: 74–336 mg/dl eller 1,9–8,7 mmol/l). I den andra studien (flickor och pojkar i puberteten, eller personer som passerat puberteten) minskade fluvastatin 20–80 mg/dag den totala plasmakolesterolen med 22 % och LDL-kolesterolen med 28 %. I medeltal uppnådd LDL-kolesterolnivå var 159 mg/dl (4,1 mmol/l, intervall: 90–295 mg/dl eller 2,3–7,6 mmol/l).

I båda studierna fick majoriteten av patienterna (83 % i den första studien och 89 % i den andra studien) slutligen en maximal daglig dos på 80 mg/dag. I slutet av båda studierna uppnådde 26–30 % av patienterna LDL-kolesterolnivån < 130 mg/dl (3,4 mmol/l), som satts som mål.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fluvastatin absorberas snabbt och fullständigt (98 %) när det ges till frivilliga i fastande tillstånd som en oral lösning. Absorptionshastigheten för fluvastatin är nästan 60 % långsammare när preparatet tas oralt som depottabletter än när det tas som kapslar, och den genomsnittliga residens tiden för fluvastatin (mean residence time) ökas med cirka 4 timmar. När det tas med mat är absorptionen långsammare.

Distribution

Huvudverkningsstället för fluvastatin är levern, där det också huvudsakligen metaboliseras. Den absoluta biotillgängligheten för fluvastatin har uppskattats vara 24 % baserat på systemiska blodnivåer. Den skenbara distributionsvolymen (V_{zf}) för läkemedlet är 330 liter. I blodomloppet är mer än 98 % av fluvastatinet bundet till plasmaproteiner, och denna bindning påverkas inte av fluvastatinkoncentrationen eller av warfarin, salicylsyra eller glyburid.

Metabolism

Fluvastatin metaboliseras huvudsakligen i levern. Fluvastatin och dess farmakologiskt inaktiva metabolit N-desisopropylpropionsyra cirkulerar i blodet. De hydroxylerade metaboliterna är farmakologiskt aktiva, men de finns inte i blodomloppet. Fluvastatin har flera alternativa biotransformationsvägar för cytokrom P450 (CYP450). Således är metaboliseringen av fluvastatin relativt okänslig för CYP450-hämning.

Fluvastatin hämmade endast metabolismen för de ämnen som metaboliserades via CYP2C9. Även om interaktioner på grund av konkurrens mellan fluvastatin och CYP2C9-substrat, såsom diklofenak, fenytoin, tolbutamid och warfarin, är möjliga, tyder kliniska data på att sådana interaktioner är osannolika.

Eliminering

När tritiummärkt fluvastatin administrerades till friska frivilliga försökspersoner, bestämdes 6 % av den utsöndrade radioaktiviteten i urinen och 93 % i avföringen. Fluvastatin stod för mindre än 2 % av den totala utsöndrade radioaktiviteten. Plasmaclearance (CL/f) för fluvastatin har beräknats vara $1,8 \pm 0,8$ l/min. Steady-state plasmakoncentrationen indikerar inte ackumulering av fluvastatin vid dagliga doser på 80 mg. Efter en oral dos på 40 mg fluvastatin som kapslar är den terminala eliminationshalveringstiden för fluvastatin $2,3 \pm 0,9$ timmar.

Särskilda patientgrupper

Plasmakoncentrationen av fluvastatin i den allmänna befolkningen varierar inte efter ålder eller kön. Svaret på behandlingen hos kvinnliga och äldre patienter befanns dock vara intensifierat. Eftersom fluvastatin huvudsakligen utsöndras via gallan och har en signifikant presystemisk metabolism, kan risken för ackumulering inte uteslutas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella studier, inkluderande säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, toxicitet vid upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet, indikerade inga andra risker än de som förväntades på basen av den farmakologiska verkningsmekanismen. Många förändringar som är typiska för HMG-CoA-reduktashämmare observerades vid toxicitetsstudier. Baserat på kliniska observationer är leverundersökningar redan rekommenderat (se avsnitt 4.4). Toxicitet som uppträdde vid djurförsök var antingen negligerbar för människor eller inträffade vid doser som var tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen hos människor, och därför närmast kliniskt betydelslös. Trots den teoretiska effekten av kolesterol på embryonal utveckling, sågs inga bevis för embryotoxicitet eller teratogenicitet hos fluvastatin vid djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxietylcellulosa

Mannitol

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos 50

Makrogol 6000

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning (OPA/Alu/PVC-Alu): 3 år

HDPE-burk med torkmedel och glasburk med torkmedel: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Blisterförpackning: Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Glasburk och HDPE-burk: Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (OPA/Alu/PVC-Alu). Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 490 depottabletter.

HDPE-burk med torkmedel och snap-lock (LDPE) med säkerhetsförslutning. Torkmedel är HDPE-plastbehållare fyllda med aktiverad kiselgel. Förpackningsstorlek: 250 depottabletter.

Rund, brun glasburk stängd med ett gummerat förseglat plastskruvlock (HDPE). Torkmedel är HDPE-plastbehållare fyllda med aktiverad kiselgel.

Förpackningsstorlekar: 28, 98, 100, 250 eller 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB

Box 23033

104 35 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23443

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.10.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.1.2021