

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluvastatin Mylan 20 mg / 40 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää fluvastatiinia 20 mg / 40 mg fluvastatiinatriumina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dyslipidemia

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

Sepelvaltimotaudin sekundaaripreventio

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Dyslipidemia

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

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

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

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

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

Sekundaaripreventio sepelvaltimotaudissa

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

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

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Tämän potilasryhmän annostusta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Fluvastatiinihoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Maksan toiminta

Joillakin statiineilla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu sekä fataaleja että ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia. Vaikka syy-seuraussuhdetta fluvastatiinihoitoon ei ole todettu, potilaita on kehoitettava kertomaan kaikista mahdollisista merkeistä tai oireista, jotka viittaavat maksan vajaatoimintaan (esim. pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, keltaisuus, heikentynyt 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 hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja kaikille potilaille säännöllisesti tämän jälkeen. Jos aspartaattiaminotransferaasi- tai alaniiniaminotransferaasiarvot nousevat yli kolminkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden ja pysyvät pitkään koholla, hoito on keskeytettävä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on todettu lääkeaineeseen mahdollisesti liittyvää hepatiittia, joka korjautui hoidon lopettamisen jälkeen.

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

Luustolihakset

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

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

Kreatiiniakinaasimääritys

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

Ennen hoitoa

Kuten kaikkien statiinien yhteydessä, lääkärin on noudatettava varovaisuutta fluvastatiinin määräämisessä, jos potilaalla on rabdomyolyysille ja sen komplikaatioille altistavia tekijöitä. Kreatiiniakinaasipitoisuus on määritettävä seuraavissa tilanteissa ennen fluvastatiinihoidon aloittamista:

- munuaisten vajaatoiminta
- hypotyreoosi
- potilaalla tai suvussa aiemmin esiintyneet perinnölliset lihassairaudet
- aiemmin esiintynyt lihastoksisuus statiinien tai fibraattien käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- sepsis
- matala verenpaine
- voimakkaan lihasharjoituksen jälkeen
- merkittävä kirurginen toimenpide
- vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttien häiriö
- iäkkäillä (yli 70-vuotiailla) tällaisten määritysten tarpeellisuutta on harkittava sen mukaan, onko potilaalla muita rbdomyolyysille altistavia tekijöitä.

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

Hoidon aikana

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

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

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

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

Fusidiinihappo

Fluvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkeainojen kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisen jälkeen. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö katsotaan välttämättömäksi, statiinihoito pitää lopettaa fusidiinihappohoidon ajaksi. Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihappoa yhdistelmänä statiinien kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta on ohjeistettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee lihasheikkoutta, lihaskipua tai lihasarkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisina tapauksina interstitiaalista keuhkosairautta; etenkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voi ilmetä hengenahdistusta, kuivaa yskää ja yleiskunnon heikentymistä (väsymys, laihuminen 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 hoitosuositusten mukaan.

Lapset

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fibraatit ja niasiini

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

Fusidiinihappo

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

Kolkisiinit

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

Siklosporiini

Munuaissirteiden saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että fluvastatiinin (annokseen 40 mg/vrk saakka) hyötyosuus ei suurene kliinisesti merkittävästi potilailla, jotka saavat siklosporiinia stabiililla annoksella. Tulokset toisesta tutkimuksesta, jossa fluvastatiinidepottabletteja (80 mg fluvastatiinia) annettiin munuaissirteiden saaneille potilaille, jotka saivat siklosporiinia stabiililla annoksella, osoittivat altistuksen (AUC) fluvastatiinille sekä fluvastatiinin huippupitoisuuden (C_{max}) suurentuneen kaksinkertaiseksi verrattuna terveiltä tutkimushenkilöiltä aiemmin kerättyihin tietoihin. Vaikka tämä fluvastatiinipitoisuuden suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävä, on yhdistelmän käytössä noudatettava varovaisuutta. Fluvastatiinin aloitus- ja ylläpitoannosten tulee olla mahdollisimman pieniä, kun lääkettä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa.

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

Varfariini ja muut kumariinijohdannaiset

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

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

Rifampisiini

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

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet

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

Sappihappoja sitovat lääkeaineet

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

Flukonatsoli

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille, jotka olivat saaneet flukonatsolia (CYP2C9:n estäjä), suureni fluvastatiini-altistus noin 84 % ja fluvastatiinin huippupitoisuus noin 44 %. Vaikka kliinistä viitettä fluvastatiinin turvallisuusprofiilin muuttumisesta ei havaittu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet flukonatsolia 4 päivän ajan, on fluvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta.

Histamiini-H₂-reseptorin salpaajat ja protonipumpun estäjät

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

Fenytoiini

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

Sydän- ja verisuonilääkkeet

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

Itrakonatsoli ja erytromysiini

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

Greippimehu

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.

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

Raskaus

Tietoa fluvastatiinin käytöstä raskauden aikana on vain rajoitetusti.

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

Imetys

Prekliinisten tutkimustietojen perusteella fluvastatiinin oletetaan erittyvän äidinmaitoon. Tietoa fluvastatiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväisikäiseen lapseen on vain rajoitetusti. Fluvastatin Mylan -hoito on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa vaikutusta koiraan tai naaraan hedelmällisyyteen ei havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet, unettomuus ja päänsärky.

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

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

Taulukko 1. Haittavaikutukset

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, hypoestesia, jonka tiedetään liittyvän myös perussairautena esiintyvään hyperlipidemiaan
Tuntematon	Myasthenia gravis
Silmät	
Tuntematon	Silmämyastenia
Verisuonisto	
Hyvin harvinainen	Vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Tuntematon*	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	

Hyvin harvinainen	Angioedeema, kasvojen turvotus tai muut ihoreaktiot (esim. ekseema, dermatiitti, rakkulainen eksanteema)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Lihaskipu, lihasten heikkous, myopatia
Hyvin harvinainen	Rabdomyolyyysi, SLE-taudin (lupus erythematosus) kaltaiset reaktiot, myosiitti
Tuntematon	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	
Tuntematon*	Erektiohäiriö
Tutkimukset	Veren kreatiinifosfokinaasitason nousu, veren transaminaasitason nousu

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joillakin statiineilla:

- unihäiriöt; mukaan lukien unettomuus ja painajaiset
- muistinmenetys
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- masentuneisuus
- Diabetes Mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoglukoositaso $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine)
- tendinopatia, myös revähtymän komplisoima.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Laboratoriolöydökset

Maksan toiminnan biokemialliset poikkeavuudet ovat liittyneet HMG-CoA-reduktaasin estäjiin ja muihin lipidipitoisuutta pienentäviin lääkeaineisiin. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit vahvistivat 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 kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista (yli viisinkertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 kreatiiniinikinaasipitoisuuksia on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Taulukko 2.

Lipidiparametrien prosentuaalisen muutoksen (lähtötilanteesta viikkoon 24) mediaani

Lumelääkekontrolloidut tutkimukset (fluvastatiini) ja aktiivisella vertailuaineella kontrolloidut tutkimukset (fluvastatiinidepottabletti)

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

¹ Tiedot fluvastatiinihoidosta 12 lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta

² Tiedot fluvastatiinidepottableteista kolmesta 24 viikon pituisesta kontrolloidusta tutkimuksesta

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

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

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

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Ensimmäiseen tutkimukseen osallistui 29 esipuberteettivaiheessa olevaa 9–12-vuotiasta poikaa, joiden LDL-kolesteroliarvo oli > 90 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 (80 mg depottabletti), jotta päästäisiin LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuteen < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Potilaista 70 oli murrosiässä tai ohittanut murrosiän (tehon arviointi, n=69).

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Fluvastatiini metaboloituu pääosin maksassa. Veren mukana kiertää fluvastatiinia ja sen farmakologisesti inaktiivista metaboliittia N-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 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 perinnällinen 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 alkiontoksisuudesta tai teratogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Maissitärkkelys
Krospovidoni
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

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

Musta muste

Musta rautaoksidi (E172)
Shellakka (E904)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus

OPA/alumiini/PVC/alumiini

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittäm iselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg kapseli: 23533

40 mg kapseli: 23534

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09 syyskuu 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 lokakuu 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluvastatin Mylan 20 mg/40 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller fluvastatin 20 mg/40 mg i form av fluvastatinatrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Fluvastatin Mylan 20 mg kapslar är ljusgula, hårda gelatinkapslar (nummer 3), markerade med "FL 20" i svart bläck på underdelen och med ett "G" på locket. Inne i kapslarna finns ett pulver som är vitt-ljusgult eller brunaktigt-ljusgult eller rödaktigt-ljusgult till färgen.

Mått: längd 15,6–16,5 mm.

Fluvastatin Mylan 40 mg kapslar är röda hårda gelatinkapslar (nummer 1), markerade med "FL 40" i svart bläck på underdelen och med ett "G" på locket. Inne i kapslarna finns ett pulver som är vitt-ljusgult eller brunaktigt-ljusgult eller rödaktigt-ljusgult till färgen.

Mått: längd 18,0–20 mm.

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, viktninskning) inte ensamt är tillräckligt.

Sekundärt förebyggande av kranskärslsjukdom

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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 tas som en kapsel på kvällen. För

patienter för vilka behandlingsmålet är en LDL-kolesterolsänkning på $\geq 25\%$, är den rekommenderade startdosen 40 mg som en kapsel på kvällen. Dosen kan ökas så att den maximala dosen är 80 mg per dag, vilket intas antingen som en engångsdos vilken tid på dagen som helst, eller som en 40 mg kapsel två gånger per dag (en på morgonen, en på kvällen).

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

Sekundärt förebyggande av kranskärlssjukdom

För patienter med kranskärlssjukdom är en lämplig daglig dos, efter ballongutvidgning, 80 mg (en Fluvastatin Mylan 40 mg kapsel två gånger om dagen).

Fluvastatin är effektivt som monoterapi. När Fluvastatin Mylan-kapslar 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 resinets. 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).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Innan behandling med Fluvastatin Mylan 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 en 20 mg kapsel med Fluvastatin Mylan. Dosändringar ska göras med 6 veckors mellanrum. Doseringen fastslås individuellt i enlighet med LDL-kolesterolvärdet och behandlingsmålet. Högsta dygnsdos är 80 mg (Fluvastatin Mylan 40 mg kapsel två gånger per dygn).

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 (CrCL $< 0,5$ ml/s eller 30 ml/min), bör försiktighet iaktas när dessa doser påbörjas.

Nedsatt leverfunktion

Fluvastatin Mylan kapslar är kontraindicerade 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.

Administreringssätt

Oralt.

Fluvastatin Mylan-kapslar kan tas med eller utan mat och ska sväljas hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- Aktiv leversjukdom eller oförklarliga och långvariga förhöjningar av serumtransaminas (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8)
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Fluvastatin ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Leverfunktion

Fall av både dödlig och icke-dödlig leversvikt har rapporterats för vissa statiner 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 eller alaninaminotransferas stiger till mer än tre gånger den övre gränsen för referensvärden, och förblir förhöjda under lång tid, bör behandlingen avbrytas. I mycket sällsynta fall har potentiellt läkemedelsrelaterad hepatit rapporterats, vilken korrigerats efter avbruten behandling.

Vid behandling med Fluvastatin Mylan ska försiktighet iaktas för patienter som haft en leversjukdom eller som använt stora mängder alkohol.

Skelettmuskler

Myopati har sällan rapporteras i samband med användning av fluvastatin. Myosit och rabdomyolys har rapporterats i mycket sällsynta fall. Om en patient har oförklarlig diffus muskelsmärta, ömhet eller svaghet i muskeln 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.

Kreatinkinasbestämning

Det finns för närvarande inga bevis för att rutinmässig övervakning av total plasmakreatinkinas eller andra muskelenzymnivåer är nödvändig hos patienter utan symtom när de tar statiner. Om kreatinkinasnivån behöver bestämmas, bör den inte göras efter ansträngande träning eller om patienten har andra sannolika skäl till ökning av kreatinkinas, eftersom värdena då är svåra att tolka.

Före behandlingen

Som med alla 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
- hypotyreos
- ärftliga muskelsjukdomar hos patienten eller i familjen
- tidigare muskeltoxicitet i samband med användning av statiner eller fibrater
- alkoholmissbruk
- sepsis
- lågt blodtryck

- efter ansträngande muskelträning
- betydande kirurgiskt ingrepp
- allvarlig metabolisk, endokrin eller elektrolytstörning
- hos äldre (över 70 år gamla) bör behovet av dylika tester övervägas beroende på om patienten har 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 normalgränsen), 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 normalgränsen) 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 koncentrationerna visar sig vara signifikant förhöjda (> 5 gånger den övre normalgränsen).

Om muskelsymtom är allvarliga och orsakar dagliga besvär, även om de förhöjda kreatinkinasnivåerna är ≤ 5 gånger den övre normalgränsen, bör avbrytande av behandlingen övervägas.

Om symtomen försvinner och kreatinkinasnivåerna återgår till det normala kan återinförande av fluvastatin eller annan statinbehandling övervägas ifall en lägre dos används och patientens tillstånd noga följs.

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

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 (vissa dödliga) har rapporterats hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienten ska instrueras att omedelbart söka läkarvård om han/hon utvecklar muskelsvaghet, muskelsmärta eller -ömheter.

Statinbehandling kan startas på nytt sju dagar efter den sista dosen fusidinsyra.

I exceptionella situationer då långvarig systemisk fusidinsyrabehandling är nödvändig, till exempel vid behandling av allvarliga infektioner, ska samtidig användning av Fluvastatin Mylan-kapslar och fusidinsyra bedömas fallvis och patientens tillstånd ska följas noggrant.

Interstitiell lungsjukdom

Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats vid användning av vissa statiner; särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtomen kan vara andfåddhet, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång 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, högt blodtryck) bör övervakas både kliniskt och genom laboratorietester, i enlighet med nationella behandlingsriktlinjer.

Barn

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 sjukdom och dödlighet hos vuxna 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 mycket sällsynt 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 iakttas vid användning av dessa läkemedelskombinationer (se avsnitt 4.4).

Fusidinsyra

Risken för myopater (inklusive rabdomyolys) kan öka om systemisk fusidinsyra och statin administreras samtidigt. Mekanismen för denna interaktion (vare sig farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller båda) är fortfarande okänd. Rabdomyolys (även dödsfall) har rapporterats vid samtidig användning av fluvastatin och systemisk fusidinsyra.

Om systemisk fusidinsyrabehandling är nödvändig, bör behandlingen med fluvastatin avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra (se avsnitt 4.4).

Kolkiciner

Muskeltoxicitet såsom muskelsmärta, muskelsvaghet och rabdomyolys har rapporterats som isolerade fall 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 fluvastatin depottabletter (80 mg fluvastatin) 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 iakttas vid användning av kombinationen. Start- och underhållsdoser av fluvastatin bör vara så låga som möjligt vid samtidig administrering med ciklosporin.

Fluvastatin Mylan kapslar (40 mg fluvastatin) och fluvastatin depottabletter (80 mg) 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 isolerade fall av blödning och/eller förlängd protrombintid rapporterats i mycket sällsynta fall hos patienter som får 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 [glyburid], 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 den genomsnittliga maximala koncentrationen av glibenklamid (C_{max}) med cirka 50 %, exponeringen (AUC) med cirka 69 % och förlängde den genomsnittliga halveringstiden för glibenklamid med cirka 121 %. Glibenklamid (5–20 mg dagligen) ökade den genomsnittliga maximala koncentrationen av fluvastatin (C_{max}) med cirka 44 % och exponeringen (AUC) med cirka 51 %. 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 när fluvastatindosen ökas till 80 mg dagligen.

Gallsyrabindare

En dos fluvastatin kan tas när minst 4 timmar gått sedan ett resin har tagits (t.ex. kolestyramin), för att undvika en signifikant interaktion p.g.a. läkemedlets bindning till resin.

Flukonazol

När fluvastatin administrerades till friska frivilliga som fått flukonazol (CYP2C9-hämmare) ökade fluvastatinexponeringen med cirka 84 % och den maximala fluvastatinkoncentrationen med cirka 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 -receptorblockerare 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 fenytoinets 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. När fluvastatin administreras samtidigt med dessa läkemedel behövs, baserat på farmakokinetiska data, ingen speciell övervakning eller dosjustering.

Itrakonazol och erytromycin

Samtidig administrering av fluvastatin med de potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmarna itrakonazol och erytromycin hade mycket liten 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.

Grapefruktjuice

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda ett tillförlitligt preventivmedel.

Om en patient blir gravid under behandling med Fluvastatin Mylan 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 Mylan 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 Mylan är kontraindicerad hos 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 vanligaste rapporterade biverkningarna är lindriga mag-tarmsymtom, sömnlöshet och huvudvärk.

Biverkningarna (tabell 1) listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. I vardera organsystemklassen har biverkningarna listats enligt frekvens, så att den vanligaste kommer först. Biverkningarna presenteras nedan i enlighet med organsystem och frekvens i fallande ordning. 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	Anafylaktiska reaktioner
Psykiska störningar	
Vanliga	Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Mycket sällsynta	Parestesi, dysestesi, hypoestesi, även känd för att vara associerad med underliggande hyperlipidemi
Ingen känd frekvens	Myasthenia gravis
Ögon	
Ingen känd frekvens	Okulär myasteni
Blodkärl	
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens*	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Vanliga	Dyspepsi, buksmärta, illamående
Mycket sällsynta	Bukspottkörtelinflammation
Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	Angioödem, ansiktssvullnad eller andra hudreaktioner (t.ex. eksem, dermatit, vesikulärt exantem)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta	Muskelsmärta, muskelsvaghet, myopati
Mycket sällsynta	Rabdomyolys, SLE (lupus erythematosus) -liknande reaktioner, myosit
Ingen känd frekvens	Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Ingen känd frekvens*	Erektionsstörning
Undersökningar	Ökning av kreatinfosfokinas i blodet, ökning av blodtransaminasnivåerna

*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; däribland 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, högt blodtryck)
- tendinopati, även komplicerad genom bristning.

Pediatrisk 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 prövningar 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 prövningarna. 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 referensområdet hos 0,2 % av dem som fick fluvastatin 20 mg/dag, hos 1,5 till 1,8 % av dem som fick fluvastatin 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 referensområdet).

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 serum-kolesterolsänkande läkemedel som hämmar HMG-CoA-reduktas kompetitivt. HMG-CoA-reduktas katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonsyra.

Mevalonsyra är ett förstadie till steroler, inklusive kolesterol. Huvudeffekten av fluvastatin är på levern och är huvudsakligen ett racemat av två erytroenantiomerer. En av dessa erytroenantiomerer är farmakologiskt aktiv. Hämmning av kolesterolbiosyntes sänker nivån av kolesterol i levercellerna, vilket ökar antalet LDL-receptorer och därmed det cellulära upptaget av LDL-partiklar. Slutresultatet av denna mekanism är en minskning av kolesterolnivåerna i plasma.

Fluvastatin minskar totalt kolesterol, 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 på patienter med typ IIa eller IIb hyperlipoproteinemi administrerades fluvastatinkapslar ensamma till 1 621 patienter i dagliga doser på 20 mg, 40 mg och 80 mg (40 mg två gånger dagligen) i minst 6 veckor. I en 24-veckorsanalys gav dagliga doser på 20 mg, 40 mg och 80 mg dosberoende minskningar av totalt kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerid och ökning av HDL-kolesterol (se tabell 2).

Fluvastatin i depotform administrerades till mer än 800 patienter i tre pivotstudier under 24 veckors aktiv behandling och jämfördes med fluvastatin-behandlingen med dosen 40 mg en eller två gånger dagligen. Fluvastatin i depotform dygnsdos 80 mg en gång dagligen minskade betydligt totalt kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och apolipoprotein B (se tabell 2).

Behandlingssvaret 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 (slutpunkt) var medianminskningen i LDL-kolesterol 35 %. HDL-kolesterol konstaterades också ha ökat avsevärt.

Tabell 2.

**Median procentuell förändring av lipidparametrar (från baslinje till vecka 24)
Placebokontrollerade studier (fluvastatin) och studier kontrollerade med aktiv jämförelses substans (fluvastatin depottablett)**

Dos	Totalt kolesterol		Triglycerid (TG)		LDL-kolesterol		Apolipoprotein B		HDL-kolesterol	
	N	%Δ	N	%Δ	N	%Δ	N	%Δ	N	%Δ
Alla patienter										
Fluvastatin 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg två gånger per dag ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin i	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7

depotform 80 mg ²										
Baslinje TG ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatin 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg två gångar per dag ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin i depotform 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Data från behandling med fluvastatin i 12 placebokontrollerade studier

² Data om fluvastatin-depottabletter från tre 24-veckors kontrollerade studier

I Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS)-studien utvärderades effekten av fluvastatin vid koronar ateroskleros med hjälp av kvantitativ koronar angiografi på manliga och kvinnliga patienter (ålder 35–75 år) med kranskärslsjukdom och en LDL-kolesterohalt 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 koronara aterosklerotiska 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 jämfört med 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 vid 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 totala kolesterolnivåer 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 allvarliga hjärtbiverkningen (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 multikärthjärtssjukdom.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Säkerheten och effekten hos fluvastatin, för barn och ungdomar i åldern 9 till 16 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, studerades i två öppna, 2-åriga okontrollerade studier på 114 patienter (66 pojkar och 48 flickor). Patienterna fick fluvastatin antingen som fluvastatinkapslar (20 mg/dag - 40 mg två gånger dagligen) eller fluvastatin i depotform en gång dagligen, med dosen titrerad baserat på svaret 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-kolesterolvån 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-kolesterolvån > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) eller en LDL-kolesterolvån > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) och en eller flera riskfaktorer för kranskärslsjukdom, eller LDL-kolesterohalt > 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 (80 mg depottablett) för att nå målet för LDL-kolesterolvån < 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-kolesterolvån 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-kolesterolvån 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-kolesterolvån < 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 fluvastatin-depottabletter än när det tas som kapslar, och den genomsnittliga residensstiden 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_z/f) 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 metabolismen 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 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 betydelselös. 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

Innehållet i kapseln

Majsstärkelse

Krospovidon

Talk

Magnesiumstearat

Kapseldragering

Gul järnoxid (E172) (enbart 20 mg kapslar)

Röd järnoxid (E172) (enbart 40 mg kapslar)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Vatten

Svart bläck

Svart järnoxid (E172)

Schellack (E904)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning

OPA/aluminium/PVC/aluminium

Förpackningsstorlekar 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 500 och en multipelförpackning innehållande 98 (2x49) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg kapsel: 23533

40 mg kapsel: 23534

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 september 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 28 oktober 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.3.2023