

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vuyator 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 80 mg fluvastatina (v obliki natrijevega fluvastatinata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete s podaljšanim sproščanjem

Rumena, okrogla bikonveksna tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije in mešane hiperlipidemije (tipa IIa in IIb po Fredricksonu) kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke terapije ni zadosten.

Vuyator je indiciran tudi pri bolnikih s koronarno boleznijo za sekundarno preventivo koronarnih dogodkov (srčne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida in koronarne revaskularizacije) po perkutanem koronarnem posegu, glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred uvedbo zdravila Vuyator je treba izključiti sekundarne vzroke hiperholesterolemije, bolniku pa predpisati standardno dieto za znižanje holesterola. Bolnik mora dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Vuyator.

• *Zdravljenje primarne hiperholesterolemije in mešane hiperlipidemije (tipa IIa in IIb po Fredricksonu)*
Zdravilo Vuyator 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem **ni** primerno za začetek zdravljenja. V ta namen so primerne druge farmacevtske oblike in jakosti tablet (20 mg in 40 mg).

Priporočeni začetni odmerek je od 20 do 40 mg enkrat na dan v kapsulah s takojšnjim sproščanjem. V blagih primerih lahko zadošča odmerek 20 mg enkrat na dan. Večina bolnikov potrebuje odmerek od 20 mg do 40 mg enkrat na dan. Vendar je odmerek mogoče individualno povečati do 80 mg na dan (ena 80 mg tableta fluvastatina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan ali ena 40 mg kapsula fluvastatina s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan) glede na izhodiščno koncentracijo holesterola LDL in priporočeni cilj zdravljenja, ki ga je treba doseči. Največji priporočeni dnevni odmerek je 80 mg.

• *Priporočila za odmerjanje za sekundarno preventivo koronarnih dogodkov po perkutanem koronarnem posegu*

Odmerek za bolnike s koronarno boleznijo po perkutanem koronarnem posegu je 80 mg na dan.

Vuyator je mogoče vzeti v enem odmerku kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje. Zaužiti ga je treba celega s kozarcem vode.

Največji učinek na znižanje lipidov je z določenim odmerkom zdravila dosežen v 4 tednih. Odmerke morate prilagoditi bolnikovemu odzivu in jih prilagajati v presledkih 4 tedne ali več. Terapevtski učinek zdravila Vuyator se med dolgotrajno uporabo ohrani.

Če je fluvastatin uporabljen v kombinaciji s holestiraminom ali drugimi smolami, ga je treba uporabiti vsaj 4 ure po takšnem zdravilu, da ne pride do pomembnega medsebojnega delovanja zaradi vezave zdravila na smolo.

Otroci in mladostniki

Pri osebah, mlajših od 18 let, z uporabo fluvastatina ni izkušenj. Zdravila v tej skupini bolnikov zato ne smete uporabljati.

Starejši

Ni znakov, da bi starejši bolniki zdravilo slabše prenašali ali da bi potrebovali drugačno odmerjanje. Zato starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Okvarjeno delovanje ledvic

Fluvastatin se očisti prek jeter in manj kot 6 % uporabljenega odmerka se izloči v urinu. Farmakokinetika fluvastatina se pri bolnikih z blago do hudo insuficienco ledvic ne spremeni. Zato tem bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Okvarjeno delovanje jeter

Fluvastatin je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim, dolgotrajnim zvišanjem serumskih transaminaz (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Bolniki z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim, dolgotrajnim zvišanjem serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Tako kot velja za druga hipolipemična zdravila, je pri vseh bolnikih priporočljivo opraviti preiskave delovanja jeter pred uvedbo zdravljenja in 12 tednov po uvedbi zdravljenja ali povečanju odmerka ter redno potem. Bolnike, ki se jim vrednosti v odziv na zdravilo povečajo, morate posebej natančno nadzirati, in sicer s takojšnjo ponovitvijo meritve, potem pa s pogostejšimi meritvami. Če zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) preseže 3-kratno zgornjo normalno mejo in vrednost ostane povišana, morate zdravljenje prekiniti. V zelo redkih primerih so opazili hepatitis, ki je bil morda povezan z zdravilom in je po prenehanju zdravljenja minil.

Fluvastatin morate previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo anamnezo bolezni jeter ali pijejo veliko alkohola.

Skeletne mišice

Med uporabo fluvastatina so miopatijo zabeležili redko, miozitis in rabdomiolizo pa zelo redko. Pri bolnikih z nepojasnenimi difuznimi mialgijami, občutljivostjo ali šibkostjo mišic in/ali izrazitim zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze (CK) morate upoštevati možnost miopatije, miozitisa ali rabdomiolize. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o nepojasnenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic, še zlasti če te težave spremlja splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura.

Merjenje kreatin-kinaze

Trenutno ni dokazov, da bi bilo treba asimptomatičnim bolnikom, ki jemljejo statine, rutinsko kontrolirati vrednost celotne kreatin-kinaze ali drugih mišičnih encimov v plazmi. V primeru merjenja kreatin-kinaze se meritve ne sme opraviti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje izvida težavno.

Pred zdravljenjem

Kot velja za vse druge statine, je treba tudi fluvastatin previdno predpisati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo in njene zaplete. Vrednost kreatin-kinaze je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja s fluvastatinom v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze dednih bolezni mišic
- anamneze toksičnih učinkov na mišice med predhodno uporabo kakšnega statina ali fibrata
- zlorabe alkohola
- Pri starejših bolnikih (starost > 70 let) morate potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.

V takšnih okoliščinah morate z zdravljenjem povezano tveganje pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično spremljanje. Če je vrednost CK izhodiščno zelo visoka (> 5-kratna zgornja normalna meja), je treba CK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni. Če je vrednost CK še vedno zelo visoka (> 5-kratna zgornja normalna meja izhodiščno), zdravljenja ne smete začeti.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med pojavnimi značilnostmi so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in povišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statinom prekiniti.

Med zdravljenjem

Če bolniku med uporabo fluvastatina pojavijo mišični simptomi, npr. bolečine, šibkost ali krči, mu morate izmeriti vrednost CK. Če je vrednost zelo zvišana (> 5-kratna ZNM), morate zdravljenje prekiniti.

Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, pride v poštev prekinitev zdravljenja, tudi če vrednost CK ne presega 5-kratne zgornje normalne meje.

Če simptomi izginejo in se vrednost CK normalizira, pride v poštev ponovna uvedba fluvastatina ali kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem spremljanju.

Opisano je, da je tveganje miopatije večje pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivna zdravila (vključno s ciklosporinom), fibrate, nikotinsko kislino ali eritromicin skupaj z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Toda v kliničnih preskušanjih niso ugotovili miopatije pri bolnikih, ki so dobivali fluvastatin v kombinaciji z nikotinsko kislino, fibrati ali ciklosporinom. Posamezni primeri miopatije so bili med pomarketiškim obdobjem opisani med hkratno uporabo fluvastatina s ciklosporinom in fluvastatina s kolhicinom. Koristi kombinirane uporabe fluvastatina s fibrati, niacinom ali kolhicinom morate skrbno pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji teh kombinacij. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo takšna zdravila, morate fluvastatin uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

Hiperlipoproteinemija

Podatkov o uporabi fluvastatina pri bolnikih s hiperlipoproteinemijo in močno zvišanimi trigliceridi ni.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

O uporabi fluvastatina pri bolnikih z redko motnjo, imenovano homozigotna familiarna hiperholesterolemija, ni podatkov. Pri teh bolnikih je zaradi pomanjkanja receptorjev za LDL mogoče pričakovati le majhen učinek. Zato fluvastatina pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z zdravili

Fibrati in niacin (nikotinska kislina)

Sočasna uporaba fluvastatina z bezafibratom, gemfibrozilom, ciprofibratom ali niacinom (nikotinsko kislino) nima klinično pomembnega vpliva na biološko uporabnost fluvastatina ali drugih zdravil za zniževanje lipidov. Pri bolnikih, ki hkrati s katero od teh molekul dobivajo druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, so ugotovili večje tveganje za miopatijo in/ali rhabdomiolizo – verjetno zato, ker lahko te molekule povzročijo miopatijo, že če so uporabljene same. Zato morate skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasne zdravljenja in takšne kombinacije uporabljati le previdno (glejte poglavje 4.4).

Kolhicin

V posameznih primerih so med sočasno uporabo kolhicina poročali o toksičnih učinkih na mišice, vključno z bolečinami v mišicah, šibkostjo mišic in rhabdomiolizo. Koristi in tveganja sočasnega zdravljenja morate skrbno pretehtati in takšne kombinacije uporabljati le previdno (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Študije bolnikov s presajeno ledvico kažejo, da se pri bolnikih na stabilni shemi ciklosporina biološka uporabnost fluvastatina (do 40 mg/dan) ne zviša v klinično pomembno. V drugi študiji so 80 mg fluvastatina dajali bolnikom s presajeno ledvico, ki so bili na stabilni shemi ciklosporina. Rezultati so pokazali, da sta se izpostavljenost fluvastatinu (AUC) in njegova največja koncentracija (C_{max}) povečali za 2-krat v primerjavi s podatki, zbranimi v preteklosti pri zdravih preiskovancih. Čeprav povečanje koncentracije fluvastatina ni bilo klinično pomembno, morate to kombinacijo uporabljati previdno. Med kombinirano uporabo s ciklosporinom morata biti začetni in vzdrževalni odmerki fluvastatina kolikor je le mogoče majhna.

Sočasna uporaba fluvastatina (40 mg in 80 mg) ni vplivala na biološko uporabnost ciklosporina.

Varfarin in drugi kumarinski derivati

Uporaba fluvastatina in varfarina (posamičnega odmerka) v primerjavi z uporabo samega varfarina pri zdravih prostovoljcih ni neugodno vplivala na koncentracijo varfarina v plazmi in na protrombinski čas. Vendar so bili zelo redko opisani posamezni primeri krvavitve in/ali podaljšane protrombinskega časa pri bolnikih, ki so sočasno s fluvastatinom dobivali varfarin ali druga kumarinska zdravila. Priporočljivo je, da bolnikom, ki dobivajo varfarin ali druga kumarinska zdravila, kontrolirate protrombinski čas ob uvedbi, prenehanju ali spremembi odmerka fluvastatina.

Rifampicin (rifampin)

Pri zdravih prostovoljcih, ki so pred tem dobivali rifampicin (rifampin), je uporaba fluvastatina zmanjšala biološko uporabnost fluvastatina za okoli 50 %. Čeprav trenutno ni kliničnih dokazov, da se učinkovitost fluvastatina glede znižanja koncentracije lipidov spremeni, utegne biti pri bolnikih na dolgotrajni terapiji z rifampicinom (npr. za zdravljenje tuberkuloze) upravičena ustrezna prilagoditev odmerka fluvastatina, da bi zagotovili zadovoljivo znižanje koncentracije lipidov.

Peroralni antidiabetiki

Bolnikom, ki za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 dobivajo peroralne sulfonilsečnine (glibenklamid [gliburid], tolbutamid), se urejenost glikemije po dodatku fluvastatina ne spremeni pomembno. Bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 ($n = 32$), ki so dobivali glibenklamid, je uporaba fluvastatina (40 mg dvakrat na dan 14 dni) povečala C_{max} glibenklamida za približno 50 % in AUC za približno 69 %, njegov $t_{1/2}$ pa je podaljšala za približno 121 %. Glibenklamid (od 5 do 20 mg na dan) je povečal C_{max} fluvastatina za 44 % in njegovo AUC za 51 %. Koncentracije glukoze, insulina in C-peptida se v tej študiji niso spremenile.

Vendar morate bolnike, ki sočasno dobivajo glibenklamid (gliburid) in fluvastatin, še naprej ustrezno kontrolirati, če jim odmerek fluvastatina povečate na 80 mg na dan.

Adsorbenti žolčnih kislin

Fluvastatin je treba uporabiti vsaj 4 ure po smoli (npr. holestiraminu), da bi preprečili pomembno medsebojno delovanje zaradi vezave zdravila na smolo.

Flukonazol

Uporaba fluvastatina pri zdravih prostovoljcih, ki so pred tem dobivali flukonazol (zaviralec CYP 2C9) je povečala izpostavljenost fluvastatinu za okoli 84 % in njegovo največjo koncentracijo za okoli 44 %.

Čeprav ni kliničnih znakov, da bi se varnostne značilnosti fluvastatina spremenile pri bolnikih, predhodno 4 dni zdravljenih s flukonazolom, je med sočasno uporabo fluvastatina in flukonazola potrebna previdnost.

Itrakonazol in eritromicin

Sočasna uporaba fluvastatina z močnima zaviralcema citokroma P450 (CYP) 3A4 itrakonazolom in eritromicinom le minimalno vpliva na biološko uporabnost fluvastatina. Glede na minimalno vpletenost tega encima v presnovo fluvastatina ni verjetno, da bi drugi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, ciklosporin) vplivali na biološko uporabnost fluvastatina.

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in zaviralci protonske črpalke

Sočasna uporaba fluvastatina s cimetidinom, ranitidinom ali omeprazolom poveča biološko uporabnost fluvastatina, vendar to povečanje ni klinično pomembno.

Fenitoin

V študiji medsebojnega delovanja je sočasna uporaba fluvastatina in fenitoina povečala povprečno AUC fluvastatina za 40 % in njegovo C_{\max} za 27 %. Kombinacijo morate uporabljati previdno, ker obstaja večje tveganje za miopatijo in/ali rabdomiolizo. Sočasna uporaba fluvastatina (40 mg dvakrat na dan 5 dni) je povečala C_{\max} fenitoina za 5 %, njegovo AUC pa za 22 %. Bolnike, ki dobivajo fenitoin, morate po začetku zdravljenja s fluvastatinom ali po povečanju odmerka fluvastatina natančno nadzirati.

Zdravila za srce in ožilje

Med sočasno uporabo fluvastatina s propranololom, digoksinom, losartanom, amlodipinom ali zaviralci ACE niso ugotovili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Farmakokinetični podatki kažejo, da med sočasno uporabo fluvastatina in katerega od teh zdravil niso potrebne kontrole ali prilagajanje odmerkov.

Interakcije s hrano

Če je fluvastatin uporabljen s hrano, se v primerjavi z uporabo na tešče AUC poveča za 49 %, C_{\max} za 45 %, t_{\max} pa se podaljša. Vendar ni pričakovati klinično očitnih razlik glede varnosti in znižanja lipidov, če je fluvastatin uporabljen s hrano ali brez nje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Fluvastatin je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3)

Za fluvastatin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost ali razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Zaviralci reduktaze HMG-CoA zmanjšajo sintezo holesterola in morda tudi drugih biološko aktivnih snovi, ki nastajajo iz holesterola. Tako bi lahko škodovali plodu, če jih jemljejo nosečnice. Zato ženske, ki so noseče, poskušajo zanositi ali domnevajo, da so noseče, ne smejo jemati fluvastatina. Zdravljenje s fluvastatinom je treba prekiniti med nosečnostjo oz. dokler se ne izkaže, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če bolnica med zdravljenjem s fluvastatinom zanosi, je treba uporabo tega zdravila prekiniti.

Dojenje

Fluvastatin se pri podganah izloča v mleku; razmerje mleko:plazma je 2. Ni znano, če se fluvastatin ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Ker se številna zdravila izločajo v materino mleko in ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov, ženske med jemanjem fluvastatina ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upošteva se naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo). Najpogosteje opisani neželeni učinki so blažji prebavni simptomi, nespečnost in glavobol.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- poslabšanje spomina
- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4)

| | |
|--|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| Zelo redki: | trombocitopenija |
| Bolezni živčevja | |
| Pogosti: | glavobol, utrujenost, omotica. |
| Zelo redki: | parestezije, dizestezije, hipestezija in periferna nevropatija, za katere je znano, da so povezane tudi z osnovnimi hiperlipemičnimi motnjami. |
| Bolezni prebavil | |
| Pogosti: | dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea, zaprtje, flatulenca, driska. |
| Zelo redki | akutni pankreatitis |
| Bolezni kože in podkožja | |
| Redki: | preobčutljivostne reakcije, npr. izpuščaj, urtikarija. |
| Zelo redki: | druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozen izpuščaj), edem obraza, angioedem |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |

| | |
|--|---|
| Pogosti: | bolečine v sklepih |
| Redki: | mialgija, mišična šibkost, miopatija. |
| Zelo redki: | rabdomioliza, miozitis, eritematoznemu lupusu podobne reakcije. |
| Žilne bolezni | |
| Zelo redki: vaskulitis | |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| Zelo redki: hepatitis. | |
| Psihiatrične motnje | |
| Pogosti: nespečnost, motnje spanja, vključno z nočnimi morami. | |
| | |

Laboratorijske preiskave

Pri majhnem številu bolnikov (2 % ali manj) je bilo potrjeno zvišanje transaminaz na več kot 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM). Občutna zvišanja CK na več kot 5-kratno ZNM so se pojavila pri 0,3–1,0 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih dobivali odobrene odmerke fluvastatina.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem fluvastatina so zelo majhne. Če pride do naključnega prevelikega odmerjanja, je priporočljivo uporabiti aktivno oglje. Če je od zaužitja zdravila minilo zelo malo časa, pride v poštev izpiranje želodca. Zdravljenja mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA. Oznaka ATC: C 10 AA 04

Fluvastatin je racemat dveh eritro-enantiomerov, od katerih je eden farmakološko aktiven. Fluvastatin, sintezno zdravilo za zniževanje holesterola, je kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA. Ta encim je odgovoren za pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, ki je prekursor sterolov, vključno s holesterolom. Fluvastatin deluje predvsem v jetrih. Z zavrtjem biosinteze holesterola zmanjša količino holesterola v jetrnih celicah. To spodbudi sintezo receptorjev LDL in tako poveča sprejem delcev LDL. Končna posledica teh mehanizmov je znižanje koncentracije holesterola v plazmi.

Celotna sestava holesterola se izboljša, glavna učinka pa sta znižanje celotnega holesterola in holesterola LDL. Fluvastatin tudi zmerno zniža trigliceride in zmerno zviša holesterol HDL. Terapevtski odziv je dobro opazen že v 2 tednih. Največji odziv je dosežen v 4 tednih od začetka zdravljenja in se med kronično uporabo zdravila ohrani.

Študija LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*) je ocenila učinek fluvastatina na hude neželene srčne učinke pri bolnikih s koronarno boleznijo in prvo uspešno transkatetrsko terapijo (TKT). Zajela je bolnike in bolnice (stare od 18 do 80 let) z izhodiščno koncentracijo celotnega holesterola od 3,5 do 7,0 mmol/l. V to randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje so vključili 1677 bolnikov (844 v skupini s fluvastatinom in 833 v skupini s placebom). Hudi neželeni srčni učinki so bili opredeljeni kot srčna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida oz. ponoven poseg (vključno s koronarno premostitvijo, ponovno TKT ali TKT nove lezije). V tej študiji so uporabljali 80 mg fluvastatina na dan 4 leta. Čeprav je celoten sestavljeni opazovani dogodek pokazal statistično značilno zmanjšanje hudih neželenih srčnih učinkov (22 %) v primerjavi s placebom ($p = 0,013$), posamezni elementi (srčna smrt, MI brez smrtnega

izida in ponoven poseg) niso dosegli statistične značilnosti. Opazen je bil trend v prid fluvastatina. Zdravljenje s fluvastatinom je zmanjšalo tveganje za srčno smrt in/ali miokardni infarkt za 31 % ($p = 0,065$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ko so prostovoljci na tešče zaužili fluvastatin, se je ta hitro in popolnoma (98 %) absorbiral. Na poln želodec se je zdravilo absorbiralo počasneje. Fluvastatin deluje predvsem v jetrih, ki so tudi glavni organ njegove presnove. Absolutna biološka uporabnost, ocenjena na podlagi sistemske koncentracije v krvi, je 24 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve zdravila (V_z) je 330 litrov. Več kot 98 % zdravila v obtoku je vezanega na beljakovine v plazmi in koncentracija zdravila na to vezavo ne vpliva.

Glavni spojini, ki krožita v krvi, sta fluvastatin in farmakološko nedejavni presnovek

N-desizopropilpropionska kislina. Hidroksilirani presnovki so farmakološko dejavni, vendar ne krožijo sistemske.

Biotransformacija

Jetrne poti presnove fluvastatina pri človeku so ugotovljene. Vpletenih je več alternativnih poti citokroma P450 (CYP450). Toda glavna pot poteka prek CYP2C9 in na tej poti lahko pride do medsebojnega delovanja z drugimi substrati ali zaviralci CYP2C9. Poleg tega obstaja več manj pomembnih poti (npr. CYP3A4).

Odstranjevanje

Več podrobnih študij *in vitro* je raziskovalo zaviralno delovanje fluvastatina na pogoste izoencime CYP. Fluvastatin je zavrl le presnovo snovi, ki se presnavljajo s CYP2C9.

Po uporabi ^3H -fluvastatina pri zdravih prostovoljcih se okoli 6 % radioaktivnosti izloči v urinu in 93 % v blatu; na račun fluvastatina gre manj kot 2 % celotne izločene radioaktivnosti. Izračunani plazemski očistek (CL/f) fluvastatina pri človeku je $1,8 \pm 0,8$ l/min. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ne kaže, da bi se fluvastatin med uporabo 80 mg na dan kopičil. Po peroralni uporabi 40 mg fluvastatina je terminalni dispozijski razpolovni čas fluvastatina $2,3 \pm 0,9$ ure.

Hrana

Če je fluvastatin uporabljen s hrano, se v primerjavi z uporabo na tešče AUC poveča za 49 %, C_{max} za 45 %, t_{max} pa se podaljša. Vendar ni pričakovati klinično očitnih razlik glede znižanja lipidov in glede varnosti, če je fluvastatin uporabljen s hrano ali brez nje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Ocenjeni peroralni LD_{50} pri miših je > 2 g/kg in pri podganah $> 0,7$ g/kg.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov fluvastatina so odkrile različne spremembe, ki so pri zaviralcih reduktaze HMG-CoA pogoste: hiperplazijo in hiperkeratozo nežleznega želodca pri glodalcih, katarakte pri psih, miopatijo pri glodalcih, blage jetrne spremembe pri večini laboratorijskih živali, spremembe žolčnika pri psih, opicah in hrčkih, povečanje mase ščitnice pri podganah in degeneracijo mod pri hrčkih. Fluvastatin ne povzroča sprememb na ožilju osrednjega živčevja in degenerativnih sprememb, ki so jih zabeležili z drugimi snovmi iz te skupine zdravil.

Kancerogenost

Študije kancerogenosti pri podganah in miših so pokazale majhno incidenco skvamoznih papilomov predželodca miši in podgan in en karcinom pri podganah pri največjem odmerku (18 mg/kg na dan, povečano na 24 mg/kg na dan po 1 letu). Novotvorbe predželodca odražajo kronično hiperplazijo, ki nastane zaradi neposrednega stika s fluvastatina, in ni posledica genotoksičnih učinkov zdravila. Poleg tega so

ugotovili večjo incidenco novotvorb ščitničnih folikularnih celic pri podganjih samcih, ki so dobivali največji odmerek fluvastatina. To se sklada z izsledki specifičnimi za živalsko vrsto, ki so jih ugotovili pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA. V nasprotju z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA niso opazili s terapijo povezanega povečanja incidence jetrnih adenomov ali karcinomov.

Mutagenost

Študije mutagenosti *in vitro* in *in vivo* niso pokazale mutagenih učinkov.

Toksični učinki na sposobnost razmnoževanja

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja kažejo, da fluvastatin nima neželenih učinkov na plodnost in spodobnost razmnoževanja ne pri samcih ne pri samicah. Prav tako ni bil embriotoksičen ali teratogen. Pozni gestacijski učinki pri velikih odmerkih so povzročili umrljivost samic-mater ter plodov in novorojenih mladičev; pripisati jih je mogoče čezmernim farmakološkim učinkom uporabe fluvastatina med brestostjo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon
mikrokristalna celuloza
hidroksietilceluloza
manitol
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omoti: Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Steklenička in plastenka iz HDPE: Vsebnik mora biti tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Alu/PVC-Alu). Velikosti pakiranja:

Pretisni omot: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem

Plastenka iz HDPE s sušilom in natičnim pokrovčkom (LDPE) z zataljeno zaporko. Sušila so plastični vsebniki iz HDPE, napolnjeni z aktiviranim silicijevim dioksidom.

Velikosti pakiranja: 20, 28, 30, 50, 100 in 250 tablet s podaljšanim sproščanjem

Okrogla, rjava steklenička s hrapavo plastično zaporko (HDPE) z vrezanim navojem. Sušila so plastični vsebniki iz HDPE, napolnjeni z aktiviranim silicijevim dioksidom.

Velikosti pakiranja: 20, 28, 30, 50, 100 in 250 tablet s podaljšanim sproščanjem

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Medis ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-464/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.09.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.4.2009