

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fluvastatin Actavis 20 mg trde kapsule
Fluvastatin Actavis 40 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg fluvastatina v obliki 21,06 mg natrijevega fluvastatinata ali 40 mg fluvastatina v obliki 42,12 mg natrijevega fluvastatinata. .

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Zdravilo Fluvastatin Actavis vsebuje sojin lecitin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

20 mg:

Pokrovček kapsule: neprozoren, oranžne barve z belo oznako "20".

Telo kapsule: neprozorno, slonovinaste barve z rjavo oznako "FST".

40 mg:

Pokrovček kapsule: neprozoren, oranžne barve z belo oznako "40".

Telo kapsule: neprozorno, rumene barve z rjavo oznako "FST".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dislipidemija

Zdravljenje odraslih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke terapije (npr. telovadba, znižanje telesne mase), ni zadosten.

Sekundarna preventiva pri boleznih srca in ožilja

Sekundarna preventiva hudih boleznih srca pri odraslih s koronarno boleznijo srca po perkutanem koronarnem posegu (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Dislipidemija

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Fluvastatin Actavis je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora bolnik nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Da bi dosegli cilj zdravljenja, je potrebno začetek zdravljenja in vzdrževanje odmerka med zdravljenjem individualno uskladiti v skladu z izhodiščno koncentracijo holesterola LDL.

Priporočeno je odmerjanje v razponu od 20 do 80 mg/dan. Za bolnike, pri katerih je cilj koncentracijo holesterola zmanjšati za <25 %, je začetni odmerek 20 mg fluvastatina, ki ga zaužijejo kot eno kapsulo zvečer. Za bolnike, pri katerih je cilj koncentracijo holesterola zmanjšati za ≥ 25 %, je priporočeni začetni odmerek 40 mg fluvastatina, ki ga zaužijejo kot eno kapsulo zvečer. Odmerek je mogoče individualno povečati do 80 mg na dan, v enkratnem odmerku, (ena tableta zdravila Fluvastatin Actavis s podaljšanim

sproščanjem) kadarkoli tekom dneva enkrat na dan ali ena 40 mg kapsula fluvastatina s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan (zjutraj in zvečer).

Največji učinek na znižanje lipidov je z določenim odmerkom zdravila dosežen v 4 tednih. Odmerjanje je treba prilagajati v 4 tedenskih intervalih ali več.

Sekundarna preventiva pri boleznih srca in ožilja

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

Zdravilo Fluvastatin Actavis je učinkovito v monoterapiji. V kombinaciji s holestiraminom ali drugimi smolami, je treba zdravilo Fluvastatin Actavis uporabiti vsaj 4 ure po uporabi takšnegazdravila, da ne pride do pomembnega medsebojnega delovanja zaradi vezave zdravila na smolo. V primerih, ko je potrebna sočasna uporaba s fibrati ali niacinom, je potrebno koristiti in tveganje sočasnega zdravljenja skrbno preučiti (za uporabo s fibrati in niacinom glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Fluvastatin Actavis je treba otrokom in mladostnikom, ki imajo heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starim 9 let in več, predpisati standardno dieto za znižanje holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Priporočeni začetni odmerek je 20 mg fluvastatina. Odmerjanje je treba prilagajati v 6 tedenskih intervalih ali več. Da bi dosegli cilj zdravljenja, je potrebno začetek zdravljenja in vzdrževanje odmerka med zdravljenjem individualno uskladiti v skladu z izhodiščno koncentracijo holesterola LDL.

Največji dnevni odmerek je 80 mg fluvastatina kot ena 40 mg kapsula fluvastatina s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) ali kot ena tableta zdravila Fluvastatin Actavis 80 mg s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

Uporaba fluvastatina v kombinaciji z nikotinsko kislino, holestiraminom ali fibrati pri otrocih in mladostnikih še ni raziskana.

Fluvastatin so proučevali le pri otrocih starih 9 let in več z heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Okvarjeno delovanje ledvic

Zdravilo Fluvastatin Actavis 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. Prilagajanje odmerka tem bolnikom ni potrebno, vendar pa je izkušenj z odmerki > 40 mg/dan pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 0,5 ml/s ali 30 ml/min) malo, zato je treba takšne odmerke uvesti previdno.

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravilo Fluvastatin Actavis je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenim, dolgotrajnim zvišanjem serumskih transaminaz (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni potrebno prilagajati.

Način uporabe

Zdravilo Fluvastatin Actavis lahko vzamete s hrano ali brez nje. Kapsulo pogoltnite celo s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Fluvastatin Actavis je kontraindicirano

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim dolgotrajnim zvišanjem serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.8)
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).
- pri bolnikih s preobčutljivostjo na sojo ali arašide. Zdravilo Fluvastatin Actavis vsebuje sojin lecitin. Prečiščeni sojin lecitin lahko vsebuje sojine beljakovine. Znano je, da prehranski izdelki s sojo pri osebah, alergičnih na sojo, povzročijo alergijske reakcije, vključno s hudo anafilaksijo. Bolniki z znano alergijo na arašidove beljakovine imajo večje tveganje za hude reakcije na pripravke soje. Monografija Ph. Eur. ne vsebuje testa za rezidualne beljakovine.

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. Če zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze ali alanin-aminotransferaze preseže 3-kratno zgornjo normalno mejo in vrednost ostaja povišana, je treba zdravljenje prekiniti. V zelo redkih primerih so zabeležili hepatitis, ki je bil morda povezan z zdravilom in je po prenehanju zdravljenja minil.

Zdravilo Fluvastatin Actavis je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo anamnezo bolezni jeter ali zaužijejo veliko alkohola.

Skeletne mišice

Med uporabo fluvastatina je miopatija opisana redko, miozitis in rabdomioliza pa zelo redko. Pri bolnikih z nepojasnenimi difuznimi mialgijami, občutljivostjo ali šibkostjo mišic in/ali izrazitim zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze (CK) je treba upoštevati možnost miopatije, miozitisa ali rabdomiolize. Bolnikom je zato 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 CK ali drugih mišičnih encimov v plazmi. V primeru merjenja CK se meritve ne sme opraviti po naporni telesni aktivnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje izvida težavno.

Pred zdravljenjem

Tako kot vse statine je treba tudi fluvastatin previdno predpisati bolnikom s predispozicijskimi dejavniki 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 med predhodno uporabo statina ali fibrata
- zlorabe alkohola
- pri starejših (starih > 70 let) je treba pretehtati potrebo po takšnem merjenju glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo.

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

Med zdravljenjem

Če se bolniku med uporabo fluvastatina pojavijo mišični simptomi, npr. bolečine, šibkost ali krči, mu je treba izmeriti vrednost CK. Če je vrednost zelo zvišana (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti. Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakdanjem življenju, pride v poštev prekinitev zdravljenja, tudi če vrednost CK ne presega 5-kratne ZNM.

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.

Znano 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. Posamezni primeri miopatije so bili v obdobju trženja opisani med sočasno uporabo fluvastatina s ciklosporinom in fluvastatina s kolhicinom. Zdravilo Fluvastatin Actavis je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno dobivajo takšna zdravila (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska pljučna bolezen

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni 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 pljučno bolezen, je treba zdravljenje s statinom prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zvišajo glukozo v krvi in lahko nekaterim bolnikom, ki imajo veliko tveganje za sladkorno bolezen v prihodnje, povzročijo tolikšno hiperglikemijo, da je potrebno ustrezno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar pa zmanjšanje žilne ogroženosti s statini odtehta to tveganje, ki zato ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statinom. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba klinično in biokemično kontrolirati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, učinkovitost in varnost nista bila raziskana za obdobja daljša od dveh let. O telesnem, intelektualnem in spolnem dozorevanju med dolgotrajnim zdravljenjem ni podatkov. Dolgoročne učinkovitosti zdravljenja s fluvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v dobi odraslosti niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

Fluvastatin so raziskali le pri otrocih, starih 9 let in več, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (za podrobnosti glejte poglavje 5.1). Izkušenj pri otrocih pred puberteto je zelo malo, zato je treba pred uvedbo zdravljenja v tej skupini bolnikov natančno oceniti možna tveganja in koristi.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Ni podatkov o uporabi fluvastatina pri bolnikih z zelo redko motnjo, znano kot homozigotna družinska hiperholesterolemija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fibrati in niacin

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. Ker so med uporabo drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA sočasno s katero od teh molekul opazali večje tveganje miopatije in/ali rhabdomiolize, je treba koristi in tveganja sočasnega zdravljenja skrbno pretehtati in takšne kombinacije uporabljati le previdno (glejte poglavje 4.4).

Kolhicin

V posameznih primerih so med sočasno uporabo kolhicina poročali o miotoksičnosti vključno z bolečinami v mišicah, šibkostjo mišic in rabdomiolizo. Koristi in tveganja sočasnega zdravljenja je treba skrbno pretehtati in takšne kombinacije uporabljati le previdno (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Študije pri bolnikih s presajeno ledvico kažejo, da biološka uporabnost fluvastatina (do 40 mg/dan) ni klinično pomembno povečana pri bolnikih na stabilni shemi zdravljenja s ciklosporinom. V drugi študiji so 80 mg fluvastatina v obliki zdravila s podaljšanim sproščanjem 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, je treba to kombinacijo uporabljati previdno. Med kombinirano uporabo s ciklosporinom morata biti začetni in vzdrževalni odmerki fluvastatina čim manjša.

Fluvastatin 40 mg kapsule kot tudi fluvastatin 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem nista vplivala na biološko uporabnost ob sočasni uporabi s ciklosporinom.

Varfarin in drugi kumarinski derivati

Uporaba fluvastatina in varfarina (enega 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 podaljšanega protrombinskega časa pri bolnikih, ki so sočasno s fluvastatinom dobivali varfarin ali druga kumarinska zdravila. Bolnikom, ki dobivajo varfarin ali druga kumarinska zdravila, je priporočljivo kontrolirati protrombinski čas ob uvedbi, prenehanju ali spremembi odmerka fluvastatina.

Rifampicin

Pri zdravih prostovoljcih, predhodno zdravljenih z rifampicinom (rifampinom), se je med uporabo fluvastatina biološka uporabnost fluvastatina zmanjšala za približno 50 %. Čeprav trenutno ni kliničnih dokazov, da se učinkovitost znižanja lipidov s fluvastatinom spremeni, je lahko pri bolnikih med dolgotrajnim zdravljenjem z rifampicinom (npr. zaradi tuberkuloze) upravičena ustrezna prilagoditev odmerka fluvastatina, da bi zagotovili zadovoljivo znižanje 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 %, AUC za približno 69 %, $t_{1/2}$ 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 je treba bolnike, ki sočasno dobivajo glibenklamid (gliburid) in fluvastatin, v primeru povečanja odmerka fluvastatina na 80 mg na dan še naprej ustrezno kontrolirati.

Adsorbenti žolčnih kislin

Fluvastatin je treba uporabiti vsaj 4 ure po uporabi smole (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 o spremenjenih varnostnih značilnostih fluvastatina pri bolnikih, ki so predhodno 4 dni dobivali flukonazol, je med sočasno uporabo fluvastatina in flukonazola potrebna previdnost.

Antagonisti histaminskih receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke

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

Fenitoin

Celotna velikost sprememb farmakokinetike fenitoina med sočasno uporabo s fluvastatinom je razmeroma majhna in klinično ni pomembna. Zato med sočasno uporabo s fluvastatinom zadoščajo rutinske kontrole koncentracije fenitoina v plazmi.

Zdravila za srce in ožilje

Med sočasno uporabo fluvastatina s propranololom, digoksinom, losartanom ali amlodipinom 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.

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.

Grenivkin sok

Glede na pomanjkanje interakcij med fluvastatinom in drugimi substrati CYP3A4, ni pričakovati interakcij z grenivkinim sokom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi fluvastatina pri nosečnicah.

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. Zdravilo Fluvastatin Actavis je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Fluvastatin Actavis zanosi, mora uporabo tega zdravila prekiniti.

Dojenje

Glede na predklinične podatke se predvideva, da se fluvastatin izloča v materino mleko. Podatkov o vplivu fluvastatina na novorojenčke/dojenčke ni.

Zdravilo Fluvastatin Actavis je kontraindicirano pri ženskah, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki so blažji prebavni simptomi, nespečnost in glavobol.

Neželeni učinki (Preglednica 1) so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upoštevaje 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 ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: anafilaktična reakcija

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Zelo redki: parestezija, dizestezija, hipestezija, za katere je znano, da so povezane tudi z osnovnimi hiperlipemičnimi motnjami.

Žilne bolezni

Zelo redki: vaskulitis

Bolezni prebavil

Pogosti: dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodev

Zelo redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Redki: preobčutljivostne reakcije, npr. izpuščaj, urtikarija.

Zelo redki: druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozni izpuščaj), edem obraza, angioedem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: mialgija, mišična šibkost, miopatija.

Zelo redki: rabdomioliza, miozitis, eritematoznemu lupusu podobne reakcije.

Učinki skupine zdravil

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje spanja vključno z nespečnostjo in nočnimi morami
- poslabšanje spomina
- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Varnostne značilnosti fluvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ocenjene pri 114 bolnikih, starih od 9 do 17 let in zdravljenih v dveh odprtih, neprimerjalnih kliničnih preskušanjih, so bile podobne tistim, ki so ugotovljene pri odraslih. V nobenem od obeh kliničnih preskušanj niso opazili vpliva na rast in spolno dozorevanje. Vendar pa je bila zmožnost teh preskušanj za odkritje morebitnega vpliva zdravila na tem področju majhna.

Laboratorijske preiskave

Z zaviralci reduktaze HMG-CoA in drugimi zdravili za zniževanje lipidov so bile povezane biokemične nepravilnosti delovanja jeter. Kumulativne analize kontroliranih kliničnih preskušanj kažejo, da so se potrjena zvišanja alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze na več kot 3-kratno zgornjo normalno mejo pojavile v 0,2 % med uporabo kapsul fluvastatina 20 mg/dan, v 1,5 % do 1,8 % med uporabo kapsul fluvastatina 40 mg/dan, 1,9 % med uporabo tablet fluvastatina s podaljšanim sproščanjem 80 mg/dan in v 2,7 % do 4,9 % med uporabo kapsul fluvastatina 40 mg dvakrat na dan. Večina bolnikov s temi

biokemičnimi nepravilnostmi je bila asimptomatskih. Izrazito zvišanje CK na več kot 5-kratno ZNM se je pojavilo pri zelo majhnem številu bolnikov (0,3 do 1,0 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem fluvastatina je doslej le malo izkušenj. Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje fluvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, kot je potrebno. Kontrolirati je treba teste delovanja jeter in vrednost CK v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMGCoA. Oznaka ATC: C 10 AA 04

Fluvastatin je v celoti 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 jetih in je v glavnem racemat dveh eritro-enantiomerov, od katerih je eden farmakološko aktiven. 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.

Fluvastatin bolnikom s hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo zniža skupni holesterol, holesterol LDL, Apo B in trigliceride ter zviša holesterol HDL.

V 12 s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih s hiperlipoproteinemijo tipa IIa ali IIb so 1.621 bolnikom dali fluvastatin sam v shemah dnevnih odmerkov 20 mg, 40 mg in 80 mg (40 mg dvakrat na dan) v obdobju vsaj 6 tednov. V 24-tedenski analizi so dnevni odmerki 20 mg, 40 mg in 80 mg povzročili z odmerkom povezano znižanje skupnega holesterola, holesterola LDL, Apo B in trigliceridov ter zvišanje holesterola HDL (glejte preglednico 2).

Fluvastatin 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so uporabili pri več kot 800 bolnikih v treh ključnih preskušanjih, kjer je aktivno zdravljenje trajalo 24 tednov in so ga primerjali s 40 mg fluvastatina enkrat ali dvakrat na dan. Fluvastatin v tabletah s podaljšanim sproščanjem v enkratnem dnevnem odmerku 80 mg je značilno znižal skupni holesterol, holesterol LDL, trigliceride (TG) in Apo B (glejte preglednico 2).

Terapevtski odziv se vzpostavi v 2 tednih. Največji odziv je dosežen v 4 tednih. Po štirih tednih zdravljenja je bilo mediano znižanje holesterola LDL 38 %, po 24 tednih (končna točka) pa 35 %. Ugotovili so tudi značilno zvišanje holesterola HDL.

Preglednica 2 Mediani odstotek spremembe parametrov lipidov od izhodišča do 24. tedna S placebom kontrolirane študije (fluvastatin) in z aktivno učinkovino kontrolirana preskušanja (tablete fluvastatina s podaljšanim sproščanjem)

	Skupni holesterol	Trigliceridi	Holesterol LDL	Apo B	Holesterol HDL
--	-------------------	--------------	----------------	-------	----------------

Odmerek	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ
Vsi bolniki										
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 dvakrat na dan ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin tableta s podaljšanim sproščanjem 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Izhodiščna koncentracija trigliceridov ≥ 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 dvakrat na dan ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin tableta s podaljšanim sproščanjem 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Podatki za fluvastatin iz 12 s placebom kontroliranih preskušanj

² Podatki za fluvastatin 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem iz treh 24-tedenskih kontroliranih preskušanj

V študiji LCAS (*Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*) so vpliv fluvastatina na koronarno aterosklerozo ocenili s kvantitativno koronarno angiografijo pri bolnikih in bolnicah (starih od 35 do 75 let) z boleznijo koronarnih arterij in izhodiščno koncentracijo holesterola LDL od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). V tej randomizirani, dvojno slepi kontrolirani klinični študiji je 429 bolnikov prejemalo bodisi fluvastatin 40 mg/dan bodisi placebo. Kvantitativne koronarne angiograme so ocenili na začetku in po 2,5 letih zdravljenja; primerni za oceno so bili pri 340 od 429 bolnikov. Zdravljenje s fluvastatinom je v 2,5-letnem obdobju upočasnilo napredovanje koronarnih aterosklerotičnih sprememb za 0,072 mm (95 % interval zaupanja za razliko med terapevtskima skupinama od -0,1222 do -0,022 mm), merjeno s spremembo najmanjšega premera svetline (fluvastatin -0,028 mm, placebo -0,100 mm). Neposredne korelacije med angiografskimi izsledki in tveganjem kardiovaskularnih dogodkov niso odkrili.

Študija LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*) je ocenila učinek fluvastatina na hude neželene srčne učinke (MACE, tj. srčno smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in koronarno revaskularizacijo) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca, ki so opravili prvo uspešno perkutano koronarno intervencijo. V študijo so bili vključeni bolniki in bolnice (stari od 18 do 80 let) z izhodiščno koncentracijo skupnega holesterola od 3,5 do 7,0 mmol/l (135 do 270 mg/dl).

V tem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju je fluvastatin (n = 844) v odmerku 80 mg na dan v obdobju 4 let v primerjavi s placebom (n = 833) značilno zmanjšal tveganje prvega hudega neželenega srčnega učinka za 22 % (p = 0,013). Primarni opazovani dogodek MACE se je pojavil pri 21,4 % bolnikov, zdravljenih s fluvastatinom in pri 26,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (absolutna razlika tveganja: 5,2 %, 95 % IZ: 1,1 do 9,3). Ti ugodni učinki so bili posebno izraziti pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z večžilno boleznijo.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Varnost in učinkovitost fluvastatina pri otrocih in mladostnikih, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 9 do 16 let, sta bili ocenjeni v 2 dveletnih odprtih, nekontroliranih kliničnih preskušanjih. S fluvastatinom so zdravili 114 bolnikov (66 fantov in 48 deklet). Bolniki so dobivali bodisi 20 do 40 mg fluvastatina v kapsulah dvakrat na dan bodisi 80 mg fluvastatina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem. Uporabili so shemo prilagoditve odmerka glede na odziv holesterola LDL.

Prva študija je zajela 29 predpubertetnih fantov, starih od 9 do 12 let, ki so imeli koncentracijo holesterola LDL > 90. percentilom za svojo starost in enega od staršev s primarno hiperholesterolemijo ter bodisi družinsko anamnezo prezgodnje ishemične bolezni srca bodisi tetivne ksantome. Povprečna izhodiščna koncentracija holesterola LDL je bila 226 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (razpon: od 137 do 354 mg/dl, kar ustreza od 3,6 do 9,2 mmol/l). Vsi bolniki so na začetku dobivali kapsule z 20 mg fluvastatina na dan. Odmerek so jim vsakih 6 tednov prilagodili na 40 mg na dan in potem 80 mg na dan (40 mg dvakrat na dan), da so dosegli ciljni holesterol LDL od 96,7 do 123,7 mg/dl (od 2,5 do 3,2 mmol/l).

Druga študija je zajela 85 bolnikov in bolnic, starih od 10 do 16 let, ki so imeli holesterol LDL > 190 mg/dal (kar ustreza 4,9 mmol/l) ali holesterol LDL > 160 mg/dl (kar ustreza 4,1 mmol/l) in enega ali več dejavnikov tveganja za koronarno bolezen oz. holesterol LDL > 160 mg/dl (kar ustreza 4,1 mmol/l) in dokazan defekt receptorjev za LDL. Povprečna izhodiščna koncentracija holesterola LDL je bila 225 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (razpon: od 148 do 343 mg/dl, kar ustreza od 3,8 do 8,9 mmol/l). Vsi bolniki so na začetku dobivali kapsule z 20 mg fluvastatina na dan. Odmerek so jim na 6 tednov prilagodili na 40 mg na dan in potem 80 mg na dan, da so dosegli ciljni holesterol LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 bolnikov je bilo v puberteti ali po njej (n=69 jih je bilo oenjenih za ugotavljanje učinkovitosti).

V prvi študiji (dečki v predpubertetnem obdobju) je fluvastatin v dnevni odmerki od 20 do 80 mg na dan znižal plazemsko koncentracijo skupnega holesterola za 21 % in holesterola LDL za 27 %. Povprečna dosežena koncentracija holesterola LDL je bila 161 mg/dl, kar ustreza 4,2 mmol/l (razpon: od 74 do 336 mg/dl, kar ustreza od 1,9 do 8,7 mmol/l). V drugi študiji (dečki in deklice v puberteti in po njej) je fluvastatin v dnevni odmerki od 20 do 80 mg na dan znižal plazemsko koncentracijo skupnega holesterola za 22 % in holesterola LDL za 28 %. Povprečna dosežena koncentracija holesterola LDL je bila 159 mg/dl, kar ustreza 4,1 mmol/l (razpon: od 90 do 295 mg/dl, kar ustreza od 2,3 do 7,6 mmol/l).

V obeh študijah so odmerek pri večini bolnikov (83 % v prvi študiji in 89 % v drugi študiji) prilagodili do največjega dnevnega odmerka 80 mg. Na koncu študije je od 26 do 30 % bolnikov v obeh študijah doseglo ciljni holesterol LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi raztopine pri težjih prostovoljcih, se je fluvastatin hitro in popolnoma (98 %) absorbiral. Po peroralni uporabi 80 mg fluvastatina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in v primerjavi s kapsulami je hitrost absorpcije fluvastatina skoraj 60 % manjša, povprečni rezidenčni čas fluvastatina pa se podaljša za približno 4 ure. Na poln želodec se snov absorbira z manjšo hitrostjo.

Porazdelitev

Fluvastatin deluje predvsem v jetrih, ki so tudi glavni organ njegove presnove. Na podlagi sistemske koncentracije v krvi je ocenjena absolutna biološka uporabnost 24 %. Navidezni volumen porazdelitve zdravila (Vz/f) je 330 litrov. Več kot 98 % zdravila v obtoku je vezanega na beljakovine v plazmi in na to vezavo ne vpliva ne koncentracija fluvastatina ne varfarin, salicilna kislina ali gliburid.

Biotransformacija

Fluvastatin se v glavnem presnovi v jetrih. Glavni spojini v krvi sta fluvastatin in farmakološko nedejavni presnovek N-dezizopropilpropionska kislina. Hidroksilirani presnovki so farmakološko dejavni, vendar ne krožijo sistemsko. Za biotransformacijo fluvastatina obstaja več alternativnih poti citokroma P450 (CYP450), zato je presnova fluvastatina razmeroma neobčutljiva na zavrtje CYP450.

Fluvastatin inhibira le presnovke, ki jih presnavlja CYP2C9. Kljub možnosti, da obstaja konkurenčna interakcija med fluvastatinom in spojinami, ki so substrati CYP2C9 kot so diklofenak, fenitoin, tolbutamid in varfarin, klinični podatki kažejo, da je ta interakcija malo verjetna.

Izločanje

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 pri uporabi 80 mg na dan kopičil. Po peroralni uporabi 40 mg fluvastatina je končni dispozicijski razpolovni čas fluvastatina $2,3 \pm 0,9$ ure.

Značilnosti pri bolnikih

Koncentracija fluvastatina v plazmi se v splošni populaciji ne spreminja niti s starostjo niti s spolom. Vendar so pri ženskah in starejših osebah opazili močnejši terapevtski odziv. Ker se fluvastatin odstrani predvsem po biliarni poti in je podvržen občutni predsistemski presnovi, obstaja možnost kopičenja zdravila pri bolnikih z insuficienco jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci in mladostniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Farmakokinetičnih podatkov za otroke ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije, vključno s študijami farmakološke varnosti, genotoksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenosti in toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja, za bolnike niso pokazale drugih tveganj razen tistih, ki jih je mogoče pričakovati glede na farmakološki mehanizem delovanja. V študijah toksičnosti so ugotovili različne spremembe, ki so skupne zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Na podlagi kliničnih opažanj so testi delovanja jeter že priporočeni (glejte poglavje 4.4). Dodatni toksični učinki, ugotovljeni pri živalih, za človeka niso pomembni ali pa so se pojavili pri izpostavljenosti, ki je dovolj preseгла največjo izpostavljenost pri človeku, da je malo pomembna za klinično uporabo. Kljub teoretičnim razmislekom glede vloge holesterola pri razvoju zarodka študije na živalih ne kažejo, da bi imel fluvastatin embriotoksičen ali teratogen potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Fluvastatin Actavis20 mg:

Vsebina kapsule:

manitol
smukec
magnezijev stearat

Telo kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Pokrovček kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo:

Belo črnilo na pokrovčku kapsule:
titanov dioksid (E171)
šelak
sojin lecitin
protipenilec dc 1510

Rjavo črnilo na telesu kapsule:

šelak
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol

Fluvastatin Actavis40 mg:

Vsebina kapsule:

manitol
smukec
magnezijev stearat

Telo kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Pokrovček kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo:

belo črnilo na pokrovčku kapsule:
titanov dioksid (E171)
šelak
sojin lecitin
protipenilec dc 1510

Rjavo črnilo na telesu kapsule:

šelak
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Fluvastatin Actavis 20 mg, trde kapsule

Pretisni omoti (OPA/Alu/PVC-Alu): 18 mesecev
Plastenka iz HDPE: 2 leti

Fluvastatin Actavis 40 mg, trde kapsule

Pretisni omoti (OPA/Alu/PVC-Alu): 2 leti
Plastenka iz HDPE: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Alu/PVC-Alu).

Vsebnik iz HDPE s sušilnim sredstvom (silicijev dioksid) in LDPE zaporko s tesnilom.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti (OPA/Alu/PVC-Alu): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 in 100 kapsul

Plastenka iz HDPE s sušilnim sredstvom in LDPE zaporko: 28, 30, 56 in 60 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00640/001-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.10.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 20.11.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.11.2014