

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fluvastatin Actavis 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina: fluvastatin (v obliki natrijevega fluvastatina)

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 84,48 mg natrijevega fluvastatina, kar ustreza 80 mg fluvastatina.

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

Dislipidemija

Zdravljenje odraslih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke terapije (npr. telovadba, znižanje telesne teže), 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 uvedbo 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 priporočen 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). Zdravilo Fluvastatin Actavis je na voljo le kot 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. Za odmerke 20 in 40 mg je potrebno uporabiti druga fluvastatin zdravila.

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

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 pri monoterapiji. Če je zdravilo Fluvastatin Actavis uporabljeno v kombinaciji s holestiraminom ali drugimi smolami, ga je treba uporabiti vsaj 4 ure po takšnem zdravlilu, 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).

Pediatrični bolniki

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, ki se je morajo držati tudi med zdravljenjem.

Priporočen začetni odmerek je 20 mg fluvastatina na dan. Odmerjanje je treba prilagajati v 6-tedenskih intervalih. 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.

Zdravilo Fluvastatin Actavis je na voljo le kot 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. Za odmerke 20 mg in 40 mg je potrebno uporabiti druga fluvastatin zdravila.

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

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

Okvarjeno delovanje ledvic

Zdravilo Fluvastatin Actavis se očisti preko 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. Ker 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, je treba takšne odmerke uvesti previdno.

Okvarjeno delovanje jeter

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

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni potrebno prilagoditi.

Način uporabe

Zdravilo Fluvastatin Actavis lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zaužiti jih morate cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Fluvastatin Actavis je kontraindicirano:

- Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na fluvastatin ali katero koli 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)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter s smrtnim izidom in brez smrtnega izida pri uporabi nekaterih statinov, vključno s fluvastatinom. Čeprav vzorčna povezava z zdravljenjem s fluvastatinom ni bila ugotovljena, je treba bolnikom svetovati, naj poročajo o potencialnih simptomih ali znakih jetrne odpovedi (npr. navzea, bruhanje, izguba apetita, zlatenica, oslabiljeno delovanje možgan, hitrem pojavu modric ali krvavitev) in treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

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 ostane povišana, morate zdravljenje prekiniti. V zelo redkih primerih so opažali hepatitis, ki je bil morda povezan z zdravilom in je po prenehanju zdravljenja minil.

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

Skeletne mišice

Med uporabo fluvastatina so miopatijo zabeležili redko, miozitis in rabdomiolizo pa zelo redko. Pri bolnikih z nepojasnjenimi 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 nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic, še zlasti če te težave spremlja splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura.

Imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

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
- sepse
- hipotenzije
- prekomerne obremenitve mišic
- večjega kirurškega posega
- hude metabolične, endokrine ali elektrolitske motnje
- 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.

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 vsakodnevnem 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. Posamezni primeri miopatije so bili med pomarketiškim obdobjem opisani med hkratno uporabo fluvastatina s ciklosporinom in fluvastatina s kolhicinom. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo takšna zdravila, morate zdravilo Fluvastatin Actavis uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

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.

Fusidna kislina

Fluvastatina se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi oblikami fusidne kisline; prav tako se ga ne sme uporabljati v obdobju 7 dni po prenehanju njihove uporabe. Pri bolnikih, ki nujno potrebujejo fusidno kislino za sistemsko uporabo, je treba zdravljenje s statinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic.

Zdravljenje s statinom se lahko ponovno začne sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno dolgotrajnejše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino (npr. za zdravljenje hudih okužb), je potrebno sočasno uporabo fluvastatina in fusidne kisline pretehtati posamezno od bolnika do bolnika in kombinacijo uporabljati pod natančnim zdravniškim nadzorom.

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. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja s fluvastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Fluvastatin je raziskan le pri otrocih, starih 9 let in več, s heterozigotno familiarno 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 familiarna hiperholesterolemija

O uporabi fluvastatina pri bolnikih z redko motnjo, imenovano homozigotna familiarna hiperholesterolemija, ni podatkov.

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 pri bolnikih, ki hkrati s katero od teh molekul dobivajo druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, ugotovili večje tveganje za miopatijo in/ali rabdmiolizo, morate skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega 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 rabdmiolizo. 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 tablete 80 mg s podaljšanim sproščanjem 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 fluvastatin kapsule in 80 mg fluvastatina s podaljšanim sproščanjem) 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 podaljšanega 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

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.

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

Celotna velikost sprememb farmakokinetike fenitoina med sočasno uporabo s fluvastatinom je razmeroma majhna in klinično nepomembna. 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, klopidogrelom 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.

Granivkin sok

Glede na pomanjkanje interakcij med fluvastatinom in drugimi substrati CYP3A4, ni pričakovati da bi fluvastatin interagiral z granivkinim sokom.

Fusidna kislina

Med sočasno uporabo sistemske fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali je farmakodinamično ali farmakokinetično ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so dobivali to kombinacijo, so bili opisani primeri rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba uporabo fluvastatina prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Glejte tudi poglavje 4.4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

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

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 kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

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 (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih niso bili opaženi vplivi na plodnost pri moških in ženskah.

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

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

Neželeni učinki (Tabela 1) so razvrščeni po skupinah organskih sistemov v skladu s klasifikacijo MedDRA. V vsaki posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki zdravila razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej. Poleg tega je za vsak neželeni učinek zdravila navedena ustrežna kategorija pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: 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 ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1 Neželeni učinki zdravila

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije (izpuščaj, urtikarija)

Zelo redki: anafialaktična reakcija

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Zelo redki: parestezije, dizestezije, hipestezija za katero je znano, da je povezana tudi z osnovnimi hiperlipemičnimi motnjami

Žilne bolezni

Zelo redki: vaskulitis

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bolečine v trebuhu, dispepsija

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in

žolčevodev

Zelo redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: Angioedem, edem obraza in druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozen izpuščaj)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: mialgija, mišična šibkost, miopatija.

Zelo redki: rabdomioliza, eritematoznemu lupusu podobne reakcije, miozitis
Neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča mioopatija (glejte poglavje 4.4.)

Bolezni reprodukcije in dojk

Neznana pogostnost*: erektilna disfunkcija

Preiskave

Pogosti: zvišana vrednost keratin-kinaze v krvi, zvišane vrednosti aminotransferaz v krvi

* Podatki prihajajo iz primerov iz literature in spontanih poročil na podlagi izkušenj s fluvastatinom. Ker se te reakcije prostovoljno poročajo iz populacije nezane velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti, zato je njihova pogostnost uvrščena v kategorijo neznana.

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 bolezni pljuč, 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 familiarno hiperholesterolemijo

Varnostne značilnosti fluvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo so ocenili pri 114 bolnikih, starih od 9 do 17 let, zdravljenih v dveh odprtih, neprimerjalnih kliničnih preskušanjih. Ugotovili so da so bile varnostne značilnosti podobne kot pri odraslih. V nobenem od teh dveh 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 2 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 podporne 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 HMG-CoA. Oznaka ATC: C10A A04

Fluvastatin, 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 jetrih 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 celotni 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 je bil fluvastatin sam uporabljen pri 1.621 bolnikih v shemah dnevni odmerki 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 celotnega holesterola, holesterola LDL, Apo B in trigliceridov ter zvišanje holesterola HDL (glejte preglednico 2).

Fluvastatin 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so bile uporabljene pri več kot 800 bolnikih v treh ključnih preskušanjih, v katerih je zdravljenje z učinkovino 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 celotni holesterol, holesterol LDL, trigliceride (TG) in Apo B (glejte preglednico 2).

Terapevtski odziv je dobro opazen že 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)

Odmerek	Celotni holesterol		Trigliceridi		Holesterol LDL		Apo B		Holesterol HDL	
	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ
Vsi bolniki										
Fluvastatin 20 mg1	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg1	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg dvakrat na dan1	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin tableta s podaljšanim sproščanjem 80 mg2	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Izhodiščni trigliceridi ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatin 20 mg1	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg1	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg dvakrat na dan1	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin tableta s	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

podaljšanim sproščanjem 80 mg2										
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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 to 190 mg/dl). V tej randomizirani, dvojno slepi kontrolirani klinični študiji je 429 bolnikov prejelo bodisi fluvastatin 40 mg/dan bodisi placebo. Kvantitativne koronarne angiograme so ocenili izhodiščno in po 2,5 letih zdravljenja; ocenljivi 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), 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 celotnega 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 teku 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 familiarno hiperholesterolemijo

Varnost in učinkovitost fluvastatina pri otrocih in mladostnikih, s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, starih od 9 do 16 let, sta bili ocenjeni v 2 dveh letih 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 tabletah s podaljšanim sproščanjem. Uporabljena je bila shema 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. Povprečni izhodiščni holesterol LDL je bil 226 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (razpon: od 137 do 354 mg/dl, kar ustreza od 3,6 so 9,2 mmol/l). Uvodoma so vsi bolniki 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 (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. Povprečni izhodiščni holesterol LDL je bil 225 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (razpon: od 148 do 343 mg/dl, kar ustreza od 3,8 so 8,9 mmol/l). Uvodoma so vsi bolniki 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 puberteti (n=69 za ugotavljanje učinkovitosti).

V prvi študiji je fluvastatin v dnevni odmerkih od 20 do 80 mg na dan znižal plazemsko koncentracijo celotnega holesterola za 21 % in holesterola LDL za 27 %. Povprečni doseženi holesterol LDL je bil 161 mg/dl, kar ustreza 4,2 mmol/l (razpon: od 74 do 336 mg/dl, kar ustreza od 1,9 so 8,7 mmol/l). V drugi študiji

je fluvastatin v dnevni odmerki od 20 do 80 mg na dan znižal plazemsko koncentracijo celotnega holesterola za 22 % in holesterola LDL za 28 %. Povprečni doseženi holesterol LDL je bil 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 odmere 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

Ko so prostovoljci na tešče zaužili fluvastatin, se je ta hitro in popolnoma (98 %) absorbiral. Po peroralni uporabi 80 mg fluvastatina v tabletah 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 ocenjena absolutna biološka uporabnost je 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 koncentracija varfarina, salicilne kisline ali gliburida.

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 verfarin, klinični podatki kažejo, da je ta interakcija malo verjetna.

Odstranjevanje

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 dispozicijski razpolovni čas fluvastatina $2,3 \pm 0,9$ ure.

Značilnosti pri bolnikih

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

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno 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 opazanj 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 preseglja 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

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

Pretisni omoti: 3 leta

Stekleni vsebniki in HDPE plastenke: 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 pakiranj: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem

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

Velikosti pakiranja: 250 tablet s podaljšanim sproščanjem

Okrogel, rjav steklen vsebnik z hrapavo plastično zaporko (HDPE) z vrezanim navojem. Sušila so plastični vsebniki iz HDPE, napolnjeni z aktiviranim silicijevim dioksidom.

Velikosti pakiranja: 250 tablet s podaljšanim sproščanjem

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

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

H/09/01982/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17.09.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 13.05.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.02.2016