

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fluvastatin Accord 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Fluvastatin Accord vsebuje 84,280 mg natrijevega fluvastatinata, kar ustreza 80 mg fluvastatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Rumeno obarvana, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s poševnim robom, z oznako "F80" na eni strani in gladka na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Dislipidemija

Zdravljenje odraslih s primarno hiperholesterolemijo ali z mešano dislipidemijo kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge vrste nefarmakološkega zdravljenja (na primer na telesno vadbo in zmanjšanje telesne mase) ni zadosten.

##### Sekundarno preprečevanje koronarnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo

Sekundarno preprečevanje pomembnih neželenih koronarnih dogodkov pri odraslih s koronarno srčno boleznijo po perkutanem koronarnem posegu (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odrasli

##### Dislipidemija

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Fluvastatin Accord 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem morajo bolniki začeti s standardno dieto za zniževanje koncentracije holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Začetne in vzdrževalne odmerke je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove izhodiščne koncentracije LDL holesterola in zastavljeni cilj zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek je od 20 do 80 mg na dan. Bolniki, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za manj kot 25 %, lahko začetni odmerek 20 mg jemljejo kot eno kapsulo zvečer. Za bolnike, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za 25 % ali več, je priporočeni začetni odmerek 40 mg, kar vzamejo kot eno kapsulo zvečer. Odmerek je mogoče zvišati na 80 mg na dan, kar bolnik vzame enkrat na dan (kot eno tableto s podaljšanim sproščanjem) kadarkoli preko dneva ali pa po eno 40-miligramsko kapsulo dvakrat na dan (eno kapsulo zjutraj in eno zvečer).

Zdravilo doseže največji učinek zniževanja lipidov pri danem odmerku v 4 tednih. Odmerjanje je treba prilagajati v 4-tedenskih ali daljših intervalih.

### Sekundarno preprečevanje koronarnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo

Pri bolnikih s koronarno boleznijo srca po perkutanem koronarnem posegu je ustrezen dnevni odmerek 80 mg.

Fluvastatin je učinkovit v monoterapiji. Pri uporabi v kombinaciji s holestiraminom ali z drugimi izmenjevalnimi smolami je treba fluvastatin vzeti najmanj 4 ure po jemanju smole, da ne bi prišlo do pomembne interakcije zaradi vezave zdravila na smolo. Kadar je treba sočasno s fluvastatinom uporabiti fibrat ali niacin, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (za uporabo s fibrati ali z niacinom glejte poglavje 4.5).

### Pediatrična populacija

#### Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Otroci in mladostniki, ki so stari 9 let ali več in imajo heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, morajo začeti s standardno dieto za zniževanje koncentracije holesterola pred začetkom zdravljenja s fluvastatinom in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Priporočeni začetni odmerek je ena 20 mg kapsula fluvastatina. Odmerjanje je treba prilagajati v 6-tedenskih intervalih. Odmerke je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove izhodiščne koncentracije LDL holesterola in zastavljeni cilj zdravljenja. Najvišji dnevni odmerek je 80 mg. Bolnik lahko vzame po eno 40 mg kapsulo fluvastatina dvakrat na dan ali eno 80 mg tableto fluvastatina enkrat na dan.

Pri otrocih in mladostnikih niso raziskali uporabe fluvastatina v kombinaciji z nikotinsko kislino, s holestiraminom ali s fibrati.

Uporabo fluvastatina so proučevali samo pri otrocih, ki so bili stari 9 let ali več in so imeli heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo.

Odmerka 20 mg in 40 mg nista mogoča z zdravilom Fluvastatin Accord 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. Za odmerka 20 mg in 40 mg je treba uporabiti drugo ustrezno zdravilo.

### Okvara ledvic

Fluvastatin se iz telesa odstrani preko jeter, v urin se izloči manj kot 6 % danega odmerka. Farmakokinetika fluvastatina pri bolnikih z blago do hudo ledvično insuficienco ostane nespremenjena. Prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni potrebno, vendar je zaradi majhnega obsega izkušenj z odmerki > 40 mg/dan v primerih hude okvare ledvic (pri bolnikih z očistkom kreatinina < 0,5 ml/s oziroma 30 ml/min) potrebna previdnost pri uvajanju takih odmerkov.

### Okvara jeter

Fluvastatin je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali z nepojasnenim trajnim zvišanjem aminotransferaz v serumu (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### Populacija starejših

Pri tej skupini bolnikov ni treba prilagajati odmerkov.

### Način uporabe

peroralna uporaba

Fluvastatin Accord 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Zaužiti jih je treba cele s kozarcem vode.

### 4.3 Kontraindikacije

Fluvastatin je kontraindiciran:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za fluvastatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali z nepojasnjanim trajnim zvišanjem ravni aminotransferaz v serumu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8);
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Delovanje jeter

Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov v krvi, je pri vseh bolnikih priporočljivo opraviti teste jetrne funkcije pred začetkom zdravljenja, 12 tednov po začetku zdravljenja ali po zvišanju odmerka in občasno tudi kasneje. Če se koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) zviša za več kot trikrat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti in ostane zvišana, je treba zdravljenje prekiniti. V zelo redkih primerih so opažali hepatitis, ki bi lahko bil povezan z zdravilom in je po prekinitvi zdravljenja izzvenel.

Pri uporabi fluvastatina pri bolnikih z anamnezo jetrne bolezni in pri bolnikih, ki zaužijejo večje količine alkohola, je potrebna previdnost.

#### Skeletne mišice

Pri uporabi fluvastatina so redko poročali o miopatiji. O miozitisu in rabdomiolizi so poročali zelo redko. Pri bolnikih z nepojasnjnimi difuznimi mialgijami, občutljivostjo ali oslabeledostjo mišic in/ali izrazitim zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze (CK) je treba pomisliti na možnost miopatije, miozitisa ali rabdomiolize.

Zato je treba bolnikom svetovati, da takoj sporočijo, če se pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, zlasti če navedeno spremlja še splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

#### Določanje kreatin-kinaze

Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo treba pri asimptomatičnih bolnikih, ki jemljejo statine, rutinsko spremljati vrednosti celotne kreatin-kinaze ali drugih mišičnih encimov v plazmi. Vrednosti kreatin-kinaze, če jo je treba določiti, ni primerno določati po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti kakšnega drugega verjetnega vzroka zvišanja vrednosti kreatin-kinaze, ker bi to otežilo razlago izmerjene vrednosti.

#### Pred zdravljenjem

Kot velja tudi za vse druge statine, morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo fluvastatin bolnikom z dejavniki, ki povečujejo nagnjenost k rabdomiolizi in njenim zapletom. Vrednosti kreatin-kinaze je treba določiti pred začetkom zdravljenja s fluvastatinom v naslednjih primerih:

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- anamneza prejšnje toksičnosti za mišice katerega izmed statinov ali fibratov,
- zloraba alkohola,

- pri starejših bolnikih (starih > 70 let) je treba glede na prisotnost drugih dejavnikov, ki povečujejo nagnjenost k rabdomiolizi, pretehtati potrebo po takih ukrepih.

V takih razmerah je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možno korist. Priporočljivo je klinično spremljati bolnika. Če je vrednost kreatin-kinaze ob izhodišču pomembno zvišana (na več kot petkratnik zgornje meje normalnih vrednosti - > 5-kratna ZMN), jo je treba 5 do 7 dni pozneje določiti še enkrat za potrditev izvida. Če je vrednost kreatin-kinaze ob izhodišču še vedno pomembno zvišana (> 5-kratna ZMN), ne smete začeti z zdravljenjem.

#### Med zdravljenjem:

Če se pri bolnikih, ki prejemajo fluvastatin, pojavijo mišični simptomi, na primer bolečina, oslabelosti ali mišični krči, je treba določiti vrednost kreatin-kinaze. Če se izkaže, da je vrednost kreatin-kinaze pomembno zvišana (> 5-kratna ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.

Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave, presodite o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost kreatin-kinaze zvišana na  $\leq 5$ -kratno ZMN.

Če simptomi izzvenijo in se vrednost kreatin-kinaze vrne na normalno vrednost, presodite o ponovni uvedbi fluvastatina ali drugega statina v najnižjem odmerku in ob natančnem spremljanju.

Poročali so, da je tveganje za nastanek miopatije večje pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila (vključno s ciklosporinom), fibrate, nikotinsko kislino ali eritromicin sočasno z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Po prihodu zdravila na trg so poročali o posameznih primerih miopatije pri bolnikih, ki so sočasno jemali fluvastatin s ciklosporinom ali fluvastatin s kolhicinom. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo taka zdravila (glejte poglavje 4.5), je treba fluvastatin uporabljati previdno.

#### Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi statinov, zlasti dolgotrajni, so izjemoma poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišano telesno temperaturo). V primeru suma na intersticijsko pljučno bolezen je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina dvigujejo glukozo v krvi, zato lahko pri nekaterih bolnikih, pri katerih je tveganje za razvoj sladkorne bolezni veliko, nastaja raven hiperglikemije, pri kateri je ustrezna formalna obravnava sladkorne bolezni. Vendar pa je zmanjšanje žilnih tveganj zaradi jemanja statinov prevlada nad tveganjem za sladkorno bolezen, zato to naj ne bo razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba nadzirati klinično in biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

#### Pediatrična populacija

##### Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Pri bolnikih, starih manj kot 18 let, učinkovitosti in varnosti niso proučevali v več kot dvoletnem obdobju zdravljenja. Za daljša obdobja zdravljenja ni na voljo nobenih podatkov o telesnem, umskem in spolnem dozorevanju. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja z fluvastatinom v otroštvu glede zniževanja obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Uporaba fluvastatina je bila raziskana samo pri otrocih, ki so bili stari vsaj 9 let in so imeli heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (za podrobnosti glejte poglavje 5.1). Glede na zelo omejen obseg

izkušenj pri otrocih v predpubertetnem obdobju je treba pri njih pred začetkom zdravljenja skrbno pretehtati možna tveganja in koristi.

### Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

Glede uporabe fluvastatina pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo, ki je zelo redka bolezen, ni na voljo nobenih podatkov.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Fibrati in niacin

Sočasno dajanje fluvastatina z bezafibratom, gemfibrozilom, ciprofibratom ali niacinom (nikotinsko kislino) nima klinično pomembnega vpliva na biološko uporabnost fluvastatina ali katerega od drugih zdravil za zniževanje lipidov. Ker pa so pri bolnikih, ki skupaj s katerokoli od teh učinkovin prejemajo zaviralce reduktaze HMG-CoA, opazili povečano tveganje za mioopatijo in/ali rabdomiolizo, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in navedene kombinacije uporabljati samo s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).

### Kolhicini

Pri sočasni uporabi kolhicinov so poročali o posameznih primerih toksičnega delovanja na mišice, vključno z bolečinami v mišicah, oslabeledostjo mišic in rabdomiolizo. Koristi in tveganja sočasnega zdravljenja je treba skrbno pretehtati, pri uporabi te kombinacije zdravil pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Ciklosporin

Študije pri bolnikih po presaditvi ledvic kažejo, da se biološka uporabnost fluvastatina (v odmerkih do 40 mg/dan) pri bolnikih, ki že ustaljeno prejemajo katero od shem s ciklosporinom, ne poveča v klinično pomembni meri. Rezultati druge študije, v kateri so dajali tablete fluvastatina (80 mg fluvastatina) po presaditvi ledvic bolnikom, ki so že ustaljeno prejemali katero od shem s ciklosporinom, so pokazali, da sta se pri teh bolnikih izpostavljenost fluvastatinu (AUC) in najvišja koncentracija fluvastatina ( $C_{max}$ ) zvišali za dvakrat v primerjavi z znanimi podatki pri zdravih ljudeh. Čeprav to zvišanje koncentracije fluvastatina ni bilo klinično pomembno, je pri uporabi te kombinacije zdravil potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je treba uporabiti karseda nizek začetni in vzdrževalni odmerek fluvastatina.

Pri sočasni uporabi fluvastatin niti v obliki kapsul (40 mg fluvastatina) niti tablet (80 mg fluvastatina) ni vplival na biološko uporabnost ciklosporina.

### Varfarin in drugi kumarinski derivati

Pri zdravih prostovoljcih uporaba fluvastatina in varfarina (v enkratnem odmerku) v primerjavi z uporabo samo varfarina ni neugodno vplivala na koncentracijo varfarina v plazmi in na protrombinski čas. Vendar so zelo redko poročali o posameznih primerih epizod krvavitev in/ali o podaljšanem protrombinskem času pri bolnikih, ki so jemali fluvastatin in sočasno varfarin ali druge kumarinske derivate. Ob uvedbi ali prekinitvi zdravljenja s fluvastatinom in ob spreminjanju odmerjanja fluvastatina je pri bolnikih, ki prejemajo varfarin ali druge kumarinske derivate, priporočljivo spremljati protrombinski čas.

### Rifampicin

Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili prej zdravljeni z rifampicinom (rifampinom), je uporaba fluvastatina zmanjšala biološko uporabnost fluvastatina za približno 50 %. Čeprav zaenkrat ni kliničnih dokazov, da se vpliv fluvastatina na zniževanje koncentracij lipidov spremeni, bo lahko pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z rifampicinom (na primer zaradi tuberkuloze), potrebna ustrezna prilagoditev odmerka fluvastatina, da bi lahko zagotovili zadostno zmanjšanje vrednosti lipidov.

### Peroralni antidiabetiki

Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne oblike sulfonilsečnine (glibenklamid (gliburid), tolbutamid) za zdravljenje od insulina neodvisne sladkorne bolezni (tipa 2), dodajanje fluvastatina ne povzroča klinično pomembnih sprememb pri uravnavanju koncentracije glukoze v krvi. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni z glibenklamidom (n=32), je uporaba fluvastatina (40 mg dvakrat na dan 14 dni) zvišala povprečne  $C_{max}$  za približno 50 %, povečala AUC za približno 69 % in podaljšala  $t_{1/2}$  glibenklamida za približno 121 %. Uporaba glibenklamida (5 do 20 mg na dan) je zvišala povprečne  $C_{max}$  fluvastatina za približno 44 % in povečala njegovo AUC za približno 51 %. V tej študiji ni prišlo do sprememb koncentracij glukoze, insulina in C-peptida. Kljub temu pa je treba bolnike, ki sočasno jemljejo glibenklamid (gliburid) in fluvastatin, še naprej ustrezno spremljati pri zvišanju odmerka fluvastatina na 80 mg na dan.

### Izmenjevalne smole, ki vežejo žolčne kisline

Fluvastatin je treba vzeti najmanj 4 ure po zaužitju smole (na primer holestiramina), da ne bi prišlo do pomembne interakcije zaradi vezave zdravila na smolo.

### Flukonazol

Dajanje fluvastatina zdravim prostovoljcem, ki so prej prejemali flukonazol (zaviralec CYP 2C9), je povzročilo povečanje izpostavljenosti fluvastatinu za okrog 84 % in zvišanje najvišje koncentracije fluvastatina za 44 %. Čeprav pri bolnikih, ki so prej 4 dni prejemali flukonazol, ni bilo kliničnih dokazov, da se varnostni profil fluvastatina spremeni, je pri sočasni uporabi fluvastatina s flukonazolom potrebna previdnost.

### Antagonisti histaminskih receptorjev H2 in zaviralci protonske črpalke

Sočasna uporaba fluvastatina s cimetidinom, ranitidinom ali omeprazolom povzroči povečanje biološke uporabnosti fluvastatina, ki pa nima nikakršnega kliničnega pomena.

### Fenitoin

Pri sočasni uporabi s fluvastatinom je vpliv na farmakokinetične lastnosti fenitoina le majhen in nima kliničnega pomena, zato v takih primerih zadošča rutinsko spremljanje koncentracije fenitoina v plazmi.

### Zdravila za srce in ožilje

Pri sočasni uporabi fluvastatina s propranololom, digoksinom, losartanom ali amlodipinom ne prihaja do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Glede na farmakokinetične podatke pri sočasni uporabi fluvastatina in navedenih zdravil ni potrebno posebno spremljanje ali prilagajanje odmerjanja.

### Itrakonazol in eritromicin

Sočasna uporaba fluvastatina z močnima zaviralcema citokroma P450 (CYP) 3A4 itrakonazolom in eritromicinom le malo vpliva na biološko uporabnost fluvastatina. Ker je ta encim minimalno vpleten v metabolizem fluvastatina, je malo verjetno pričakovati, da bodo drugi zaviralci CYP 3A4 (npr. ketokonazol, ciklosporin) vplivali na biološko uporabnost fluvastatina.

## Sok grenivke

Fluvastatin ne deluje medsebojno z drugimi substrati CYP 3A4, zato ni pričakovati interakcij s sokom grenivke.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi fluvastatina pri nosečnicah.

Ker zaviralci reduktaze HMG-CoA zmanjšujejo sintezo holesterola in morda tudi sintezo drugih biološko aktivnih snovi, ki izhajajo iz holesterola, bi lahko škodovali plodu, če bi jih jemale nosečnice. Zato je fluvastatin med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovita sredstva za preprečevanje nosečnosti.

Če ženska zanosi v času zdravljenja z fluvastatin, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Dojenje

Na osnovi predkliničnih podatkov je mogoče pričakovati, da se fluvastatin pri ljudeh izloča v materino mleko. O vplivu fluvastatina na novorojenčka/dojenčka ni dovolj podatkov.

Pri ženskah, ki dojijo, je fluvastatin kontraindiciran.

### **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**

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so blage prebavne težave, nespečnost in glavobol.

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen 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 razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1 Neželeni učinki**

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Zelo redki:	Trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Zelo redki:	Anafilaktična reakcija
<b>Psychiatric disorders</b>	
Pogosti:	Nespečnost

<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	Glavobol
Zelo redki:	Parestezije, dizestezija, hipestezija, za katere je znano, da so povezane tudi z osnovnimi hiperlipidemičnimi boleznimi
<b>Žilne bolezni</b>	
Zelo redki:	Vaskulitis
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti:	Dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea
Zelo redki:	Pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Zelo redki:	Hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Redki:	preobčutljivostne reakcije kot sta izpuščaj, urtikarija
Zelo redki:	druge kožne reakcije (na primer ekcem, dermatitis, bulozni eksantem), edem obraza, angioedem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Redki:	Mialgija, mišična oslabeledost, miopatija
Zelo redki:	Rabdomioliza, miozitis, reakcije podobne eritematoznemu lupusu

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, med drugim nespečnost in nočne more
- izguba spomina
- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemoma primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajni uporabi statinov (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, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi).

### **Pediatrična populacija**



## Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Varnostne lastnosti fluvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, kot so jih ocenili pri 114 bolnikih, starih 9 do 17 let, ki so jih zdravili v dveh odprtih neprimerjalnih kliničnih preskušanjih, so bile podobne kot pri odraslih. V nobeni od obeh kliničnih preskušanj ni bilo opaziti vpliva na rast in spolno dozorevanje. Vendar pa sta imeli preskušanci le majhno moč za odkrivanje vpliva na omenjeni področji.

### Laboratorijske preiskave

Zaviralce reduktaze HMG-CoA in druge hipolipemike povezujejo z odstopanjem od normalnih vrednosti biokemičnih parametrov delovanja jeter. Na osnovi združene analize več kontroliranih kliničnih preskušanj je do ugotovljenih zvišanj koncentracij alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze na več kot 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) prišlo pri 0,2 % bolnikov, ki so jemali kapsule fluvastatina 20 mg/dan, pri 1,5 % do 1,8 % bolnikov, ki so jemali kapsule fluvastatina 40 mg/dan, pri 1,9 % bolnikov, ki so jemali tablete fluvastatina 80 mg/dan in pri 2,7 % do 4,9 % tistih bolnikov, ki so jemali kapsule fluvastatina 40 mg dvakrat na dan. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do teh nenormalnih biokemičnih izvidov, je bila brez simptomov. Pri zelo majhnem številu bolnikov (0,3 do 1,0 %) je prišlo do izrazitega zvišanja vrednost kreatin-kinaze na več kot 5- kratno ZMN.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikimi odmerki fluvastatina je zelo malo. Pri uporabi prevelikih odmerkov fluvastatina ni na voljo specifičnega zdravljenja. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Spremljati je treba teste jetrne funkcije in vrednost kreatin-kinaze v serumu.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA, oznaka ATC: C10AA04

Fluvastatin, povsem sintetična učinkovina za zniževanje koncentracije holesterola, je kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, ki je odgovorna za pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, predstopnjo sterolov, med katere sodi tudi holesterol. Fluvastatin učinkuje predvsem v jetrih in je v glavnem racemat dveh eritroenantimer, od katerih je ena farmakološko aktivna. Zaviranje biosinteze holesterola zmanjšuje količino holesterola v jetrnih celicah, kar spodbuja sintezo receptorjev LDL in s tem povečuje privzem delcev LDL. Končni rezultat teh mehanizmov je znižanje plazemske koncentracije holesterola.

Fluvastatin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter zvišuje koncentracijo HDL holesterola pri bolnikih s hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo.

V 12 s placebom kontroliranih študijah, ki so zajemale bolnike s hiperlipoproteinemijo vrste IIa ali IIb, je 1.621 bolnikov prejelo samo fluvastatin z odmerjanjem po 20 mg, 40 mg ali 80 mg na dan (40 mg dvakrat na dan) vsaj 6 tednov. Po rezultatih analize 24-tedenskih podatkov so odmerki po 20 mg, 40 mg ali 80 mg na dan sorazmerno z višino odmerka znižali koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter zvišali koncentracijo HDL holesterola (glejte preglednico 2).

80 mg tablete fluvastatina je prejelo več kot 800 bolnikov v treh ključnih preskušanjih, ki so obsegale 24-tedensko aktivno zdravljenje in v katerih so njihovo uporabo primerjali z uporabo

fluvastatina 40 mg enkrat ali dvakrat na dan. Fluvastatin, ki so ga bolniki jemali v obliki enega 80-miligramskega odmerka enkrat na dan, je pomembno znižalo koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola, trigliceridov in apolipoproteina B (glejte preglednico 2).

Terapevtski odziv se vzpostavi v dveh tednih, največji odziv pa je dosežen v štirih tednih. Po štirih tednih zdravljenja je bila srednja vrednost znižanja koncentracije LDL holesterola 38 %, po 24 tednih (vnaprej določen čas opazovanja) pa je bila srednja vrednost znižanja koncentracije LDL holesterola 35 %. Opazali so tudi pomembno zvišanje koncentracije HDL holesterola.

**Preglednica 2. Mediane odstotne spremembe lipidnih parametrov od izhodišča do konca 24. tedna študije, kontrolirane s placebom (fluvastatin kapsule) in študije z aktivno kontrolo (fluvastatin tablete s podaljšanim sproščanjem)**

Odmerek	skupni holesterol		trigliceridi		LDL holesterol		Apolipoprotein B		HDL holesterol	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
<b>Vsi bolniki</b>										
Fluvastatin 20 mg <sup>1</sup>	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg <sup>1</sup>	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin 40 mg dvakrat na dan <sup>1</sup>	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin 80 mg <sup>2</sup>	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
<b>Izhodiščna koncentracija trigliceridov ≥ 200 mg/dl</b>										
Fluvastatin 20 mg <sup>1</sup>	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg <sup>1</sup>	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg dvakrat na dan <sup>1</sup>	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin 80 mg <sup>2</sup>	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

<sup>1</sup> podatki za fluvastatin kapsule so iz 12 s placebom kontroliranih preskušanj

<sup>2</sup> podatki za fluvastatin 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so iz treh 24-tedenskih kontroliranih preskušanj

V študiji lipoproteinov in koronarne ateroskleroze (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study - LCAS) so ocenjevali učinek fluvastatina na koronarno aterosklerozo s kvantitativno koronarno angiografijo pri bolnikih in bolnicah (starih od 35 do 75 let) s koronarno boleznijo srca in z izhodiščno koncentracijo LDL holesterola od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). V tej randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji je 429 bolnikov prejelo bodisi fluvastatin 40 mg/dan ali placebo. Kvantitativne koronarne angiograme so ocenjevali v začetku študije in po dveh letih in pol zdravljenja. Za oceno primerne angiograme je imelo 340 od 429 bolnikov. Zdravljenje s fluvastatinom je upočasnilo napredovanje lezij koronarne ateroskleroze za 0,072 mm (95-odstotni interval zaupanja za razliko zaradi zdravljenja od -0,1222 do -0,022 mm) v obdobju dveh let in pol na podlagi merjenja spremembe najmanjšega premera svetline (fluvastatin -0,028 mm v primerjavi s placebom -0,100 mm). Neposredne korelacije med angiografskimi izvidi in tveganjem za kardiovaskularne dogodke niso dokazali.

V študiji preprečevanja z intervencijo z zdravilom Lescol (Lescol Intervention Prevention Study - LIPS) so ocenili učinek fluvastatina na pomembne neželene srčne dogodke (major adverse cardiac events - MACE; to so srčna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, in koronarna revaskularizacija) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca po prvem uspešnem perkutanem koronarnem posegu. V študijo so

bili vključeni bolniki moškega in ženskega spola (v starosti od 18 do 80 let), ki so imeli ob izhodišču skupni holesterol od 3,5 do 7,0 mm/l (135 do 270 mg/dl).

V tem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju je fluvastatin (n=844), ki so ga bolniki prejeli v odmerku 80 mg na dan 4 leta, statistično značilno zmanjšal tveganje za prvi pomemben neželeni srčni dogodek za 22% (p=0,013) v primerjavi s placebom (n=833).

Do primarnega opazovanega dogodka, to je do pojava pomembnega neželenega srčnega dogodka (MACE), je prišlo pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli fluvastatin, v primerjavi s 26,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (absolutna razlika tveganj: 5,2 %; 95-odstotni interval zaupanja: od 1,1 do 9,3). Ti ugodni učinki so bili posebej opazni pri sladkornih bolnikih in pri bolnikih z večžilno boleznijo.

### Pediatrična populacija

#### Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Varnost in učinkovitost fluvastatina v obliki kapsul in tablet s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih, ki so bili stari 9– 16 let in so imeli heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, so ocenjevali v 2 odprtih nekontroliranih kliničnih preskušanjih, ki sta trajali po 2 leti. 114 bolnikov (66 dečkov in 48 deklic) so zdravili s fluvastatinom, ki so ga dajali v obliki kapsul (20 mg na dan do 40 mg dvakrat na dan) ali v obliki 80 mg tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan, z uporabo sheme za titracijo odmerka, ki je temeljila na odzivu koncentracije LDL holesterola.

V prvo študijo je bilo vključenih 29 dečkov v predpubertetnem obdobju, starih 9-12 let, ki so imeli vrednosti LDL holesterola nad 90. percentilom za svojo starost in enega od staršev s primarno hiperholesterolemijo, poleg tega pa bodisi družinsko anamnezo prezgodnje ishemične bolezni srca ali kitne ksantome. Povprečna koncentracija LDL holesterola ob izhodišču je bila 226 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (v razponu 137-354 mg/dl, kar ustreza 3,6-9,2 mmol/l). Vsi bolniki so začeli zdravljenje s kapsulami fluvastatina 20 mg enkrat na dan, nato pa so jim odmerjanje prilagajali vsakih 6 tednov na 40 mg na dan in nato na 80 mg na dan (dvakrat na dan po 40 mg), da bi dosegli ciljno koncentracijo LDL holesterola 96,7 do 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l do 3,2 mmol/l).

V drugo študijo je bilo vključenih 85 bolnikov moškega in ženskega spola, starih 10 do 16 let, ki so imeli koncentracije LDL holesterola nad 190 mg/dl (kar ustreza 4,9 mmol/l) ali koncentracije LDL holesterola nad 160 mg/dl (kar ustreza 4,1 mmol/l) in hkrati enega ali več dejavnikov tveganja za koronarno bolezen srca ali pa koncentracije LDL holesterola nad 160 mg/dl (kar ustreza 4,1 mmol/l) in hkrati dokazano okvaro LDL receptorjev. Povprečna koncentracija LDL holesterola ob izhodišču je bila 225 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (v obsegu 148-343 mg/dl, kar ustreza 3,8-8,9 mmol/l). Vsi bolniki so začeli zdravljenje s kapsulami fluvastatina 20 mg enkrat na dan, nato pa so jim odmerjanje prilagajali vsakih 6 tednov na 40 mg na dan in nato na 80 mg na dan (80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan), da bi dosegli ciljno koncentracijo LDL holesterola < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 bolnikov je bilo v pubertetnem oziroma v popubertetnem obdobju (za presojo učinkovitosti zdravila so ocenili podatke 69 bolnikov).

V prvi študiji (pri dečkih v predpubertetnem obdobju) so odmerki fluvastatina 20 do 80 mg na dan znižali koncentracijo skupnega holesterola v plazmi za 21 % in koncentracijo LDL holesterola v plazmi za 27 %. Povprečna dosežena koncentracija LDL holesterola je bila 161 mg/dl, kar ustreza 4,2 mmol/l (v razponu od 74 do 336 mg/dl, kar ustreza od 1,9 do 8,7 mmol/l). V drugi študiji (pri dečkih in deklicah v pubertetnem oziroma popubertetnem obdobju) so odmerki fluvastatina 20 do 80 mg na dan znižali koncentracijo skupnega holesterola v plazmi za 22% in koncentracijo LDL holesterola v plazmi za 28 %. Srednja vrednost dosežene koncentracije LDL holesterola je bila 159 mg/dl, kar ustreza 4,1 mmol/l (v razponu od 90 do 295 mg/dl, kar ustreza od 2,3 do 7,6 mmol/l).

V obeh študijah so pri večini bolnikov (pri 83 % v prvi študiji in pri 89 % v drugi) titrirali odmerek do najvišjega dnevnega odmerka 80 mg. Ob koncu študij je v obeh študijah 26 do 30 % bolnikov doseglo ciljne koncentracije LDL holesterola <130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### **Absorpcija:**

Po peroralni uporabi raztopine na tešče pri prostovoljcih se je fluvastatin hitro in popolnoma (98 %) absorbiral. Po peroralni uporabi tablet fluvastatin s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s kapsulami hitrost absorpcije fluvastatina skoraj 60 % počasnejša, medtem ko se povprečni čas zadrževanja fluvastatina v prebavilih podaljša za približno 4 ure. V neteščem stanju se zdravilo absorbira počasneje.

### **Porazdelitev:**

Fluvastatin deluje predvsem v jetrih, ki so tudi glavni organ njegove presnove. Absolutna biološka uporabnost, ocenjena iz koncentracij v sistemski krvi, je 24 %. Navidezni volumen porazdelitve (Vz/f) zdravila je 330 litrov. Več kot 98 % zdravila v krvi je vezanega na plazemske beljakovine, na to vezavo pa ne vplivajo niti koncentracija fluvastatina niti varfarin, salicilna kislina ali gliburid.

### **Biotransformacija:**

Fluvastatin se presnavlja predvsem v jetrih. Poglavitni spojini, ki krožita po krvi, sta fluvastatin in farmakološko neaktivni presnovek N-desizopropil-propionska kislina. Hidroksilirani presnovki so farmakološko aktivni, a ne krožijo sistemsko. Fluvastatin se s citokromom P450 (CYP 450) biotransformira na več različnih načinov, zato je metabolizem fluvastatina razmeroma neobčutljiv na zaviranje CYP 450.

Fluvastatin je zaviral samo metabolizem spojin, ki jih presnavlja CYP2C9. Kljub možnosti, ki potemtakem obstaja za kompetitivno medsebojno delovanje fluvastatina in spojin, ki so substrati CYP2C9, na primer diklofenak, fenitoin, tolbutamid in varfarin, klinični podatki kažejo, da je to medsebojno delovanje malo verjetno.

### **Izločanje:**

Po vnosu 3H-fluvastatina zdravim prostovoljcem se okrog 6 % radioaktivnosti izloči v urinu in okrog 93 % v blatu, fluvastatin pa predstavlja manj kot 2 % celotne izločene radioaktivnosti. Izračunan plazemski očistek (CL/f) za fluvastatin pri človeku znaša  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Po jemanju odmerka 80 mg na dan koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ne kažejo znakov kopičenja fluvastatina. Po peroralnem odmerjanju 40 mg fluvastatina je končni razpolovni čas izločanja fluvastatina  $2,3 \pm 0,9$  ure.

### **Značilnosti pri bolnikih**

Koncentracija fluvastatina v plazmi se pri splošni populaciji ne spreminja niti s starostjo niti s spolom. Vendar pa so opazili večji odziv na zdravljenje pri ženskah in starejših ljudeh. Ker se fluvastatin odstranjuje iz telesa primarno po žolčni poti in je izpostavljen precejšnjemu predsistemskemu metabolizmu, pri bolnikih z insuficienco jeter obstaja možnost kopičenja zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo**

Ni podatkov o farmakokinetičnih lastnostih pri otrocih.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij, vključno s študijami farmakološke varnosti, genotoksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in s študijami vpliva na sposobnost razmnoževanja, niso pokazali dodatnega tveganja za človeka razen pričakovanega

tveganja zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. V študijah toksičnosti so opazili različne spremembe, ki so skupni zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Izvajanje testov jetrne funkcije je priporočljivo že na osnovi kliničnih opažanj (glejte poglavje 4.4). Drugi škodljivi učinki, ki so jih opazili na živalih, bodisi niso pomembni za uporabo pri ljudeh ali pa je do njih prišlo pri izpostavljenosti zdravilu, ki presega največjo izpostavljenost pri ljudeh v tolikšni meri, da tak vpliv nima velikega pomena za klinično uporabo. Kljub teoretičnim domnevam glede vloge holesterola pri razvoju zarodka, se v študijah na živalih ni izkazalo, da bi fluvastatin lahko deloval embriotoksično ali teratogeno.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete:**

mikrokristalna celuloza  
kalijev hidrogenkarbonat  
povidon K-30  
hidroksipropilceluloza  
hipromeloza K 100  
hipromeloza K 4M  
magnezijev stearat

#### **Filmska obloga:**

polivinil alkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

### **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 v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omot OPA-Al-PVC/Al, pakiranja po 7, 14,28,30,56,70,84,90 in 98 tablet.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Accord Healthcare Limited,  
Sage house, 319 Pinner Road,  
Harrow, HA1 4HF  
Velika Britanija

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

5363-I-2030/12 (28 tablet)

5363-I-2031/12 (56 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

1.10.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.6.2012