

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fluvastatin Pharmathen 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina: fluvastatin (v obliki natrijevega fluvastatinata)

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Fluvastatin Pharmathen vsebuje 84,2 mg natrijevega fluvastatinata, kar ustreza 80 mg proste kisline fluvastatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete s podaljšanim sproščanjem

Fluvastatin Pharmathen 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so temno rumene, okrogle, bikonveksne tablete premera $10,1 \pm 0,1$ mm in debeline $4,0\text{mm} \pm 0,2$ mm.

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 hudih 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 s fluvastatinom morajo bolniki začeti s standardno dieto za zniževanje 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. Pri bolnikih, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za manj kot 25 %, lahko uporabite začetni odmerek 20 mg. Za bolnike, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za 25 % ali več, je priporočeni začetni odmerek 40 mg. Odmerek je mogoče zvišati na 80 mg na dan, ki ga bolnik vzame enkrat na dan (eno tableto zdravila Fluvastatin Pharmathen) kadarkoli v dnevu.

Zdravilo doseže največji učinek zniževanja lipidov pri danem odmerku v 4 tednih. Odmerke 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.

Zdravilo Fluvastatin Pharmathen je učinkovito v monoterapiji. Pri uporabi v kombinaciji s holestiraminom ali z drugimi izmenjevalnimi smolami je treba zdravilo Fluvastatin Pharmathen 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).

Pediatrični bolniki

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo
Otroci in mladostniki, ki so stari 9 let ali več in imajo heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Fluvastatin Pharmathen začeti s standardno dieto za zniževanje holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem. Priporočeni začetni odmerek je 20 mg. 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., t.j. ena tableta zdravila Fluvastatin Pharmathen 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.

Okvara ledvic

Zdravilo Fluvastatin Pharmathen se iz telesa odstrani skozi jetra, 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.

Z zdravilom Fluvastatin Pharmathen 80 mg niso možni vsi navedeni režimi odmerjanja.

Okvara jeter

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

Starejši bolniki

Pri tej skupini bolnikov ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Fluvastatin Pharmathen 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

Zdravilo Fluvastatin Pharmathen 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je kontraindicirano:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za fluvastatin ali katerokoli pomožno snov;
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali z nepojasnenim 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 koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) preseže trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) 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 zdravila Fluvastatin Pharmathen 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 rbdomiolizi so poročali zelo redko. Pri bolnikih z nepojasnenimi difuznimi mialgijami, občutljivostjo ali oslabeledostjo mišic in/ali izrazitim zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze (CK) je treba pomisliti na možnost miopatije, miozitisa ali rbdomiolize. 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 povišana 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. Če je vrednosti kreatin-kinaze treba določiti, se tega ne sme izvajati po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti kakšnega drugega verjetnega vzroka zvišanja ravni kreatin-kinaze, ker bi to otežilo tolmačenje 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 rbdomiolizi 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 predhodne 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 rhabdmiolizi, pretehtati, če je določanje vrednosti kreatin-kinaze potrebno.

V takih primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možno korist. Priporočljivo je klinično spremljanje 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), zdravljenja ne smete uvesti.

Med zdravljenjem:

Če se pri bolnikih, ki prejemajo fluvastatin, pojavijo mišični simptomi, na primer bolečina, oslabeledost 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, razmislite 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, pride v poštev ponovna uvedba fluvastatina ali drugega statina v najnižjem odmerku in ob skrbnem spremljanju.

Poročali so, da je tveganje za nastanek miopatije večje pri bolnikih, ki so prejemali 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 zdravilo Fluvastatin Pharmathen uporabljati previdno.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih 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 povišano telesno temperaturo). V primeru suma na intersticijsko pljučno bolezen je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Pediatrični bolniki

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 zdravilom Fluvastatin Pharmathen v otroštvu glede zniževanja obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni bila dokazana (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 druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, opazili povečano tveganje za miopatijo in/ali rhabdomiolizo, 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, šibkostjo mišic in rhabdomiolizo. 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) ne poveča v klinično pomembni meri pri bolnikih, ki že ustaljeno prejemajo katero od shem s ciklosporinom. 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 niti kapsule (40 mg fluvastatina) niti tablete fluvastatina (80 mg fluvastatina) niso vplivale 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 odmerka fluvastatina je pri bolnikih, ki prejemajo varfarin ali druge kumarinske derivate, priporočljivo spremljati protrombinski čas.

Rifampicin

Pri uporabi fluvastatina pri zdravih prostovoljcih, ki so prej prejeli rifampicin (rifampin), je bila biološka uporabnost fluvastatina zmanjšana za približno 50 %. Čeprav zaenkrat ni kliničnih dokazov, da se učinek fluvastatina na zniževanje lipidov spremeni, bo morda pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z rifampicinom (na primer zaradi tuberkuloze), potrebna ustrezna prilagoditev odmerka fluvastatina, da bi lahko zagotovili zadostno znižanje ravni 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 povprečno 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 povprečno 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, pri zvišanju odmerka fluvastatina na 80 mg na dan še naprej ustrezno spremljati.

Sekvestranti žolčnih kislin

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 prejeli 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 prejeli 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 presnovo fluvastatina, ni pričakovati, da bi 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 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 zdravilo Fluvastatin Pharmathen med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovita sredstva za preprečevanje nosečnosti. Če ženska zanosi v času zdravljenja z zdravilom Fluvastatin Pharmathen, 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 zdravilo Fluvastatin Pharmathen kontraindicirano.

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.

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:	parestezije, dizestezija, hipestezija, za katere je znano, da so povezane tudi z osnovnimi hiperlipidemičnimi motnjami
Žilne bolezni	

zelo redki:	vaskulitis
Bolezni prebavil	
pogosti:	dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea
zelo redki:	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
redki:	preobčutljivostne reakcije kot sta izpuščaj, urtikarija
zelo redki:	druge kožne reakcije (na primer ekcem, dermatitis, bulozni eksantem), edem obraza, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
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)

Pediatrični bolniki

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Varnostne lastnosti fluvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, ki 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 nobenem 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 aspartataminotransferaze 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.

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 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 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ podatki za fluvastatin kaspule iz 12 s placebom kontroliranih preskušanj

² podatki za fluvastatin tablete 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 s fluvastatinom (*Fluvastatin Intervention Prevention Study - LIPS*) so ocenili učinek fluvastatina na hude 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 mmol/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 MACE za 22% (p=0,013) v primerjavi s placebom (n=833). Do primarnega opazovanega dogodka, to je do pojava 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 bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z boleznijo več žil hkrati.

Pediatrični bolniki

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Varnost in učinkovitost fluvastatina 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, po titracijski shemi, 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 bodisi kitne ksantome. Povprečna koncentracija LDL holesterola ob izhodišču je bila 226 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (razpon: 137 - 354 mg/dl, kar ustreza 3,6 - 9,2 mmol/l). Vsi bolniki so začeli zdravljenje s kapsulami zdravila fluvastatin 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 (razpon: 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 tablete fluvastatina 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 od 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 (razpon: 74 - 336 mg/dl, kar ustreza 1,9 - 8,7 mmol/l). V drugi študiji (pri dečkih in deklicah v pubertetnem oziroma popubertetnem obdobju) so odmerki fluvastatina od 20 do 80 mg na dan znižali koncentracijo skupnega holesterola v plazmi za 22% in koncentracijo LDL holesterola v plazmi za 28%. Povprečna dosežena koncentracija LDL holesterola je bila 159 mg/dl, kar ustreza 4,1 mmol/l (razpon: 90 - 295 mg/dl, kar ustreza 2,3 - 7,6 mmol/l).

V obeh študijah so pri večini bolnikov (pri 83 % v prvi študiji in pri 89 % v drugi) titrirali odmerke do najvišjega dnevnega odmerka 80 mg. Ob zaključku 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 pri tešjih prostovoljcih se je fluvastatin hitro in popolnoma (98 %) absorbiral. Po peroralni uporabi zdravila Fluvastatin Pharmathen 80 mg tablete 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 stanju sitosti se zdravilo absorbira počasneje.

Porazdelitev

Fluvastatin deluje predvsem v jetrih, ki so tudi glavni organ njegove presnove. Absolutna biološka uporabnost, ocenjena iz sistemskih koncentracij v krvi, je 24 %. Navidezni volumen porazdelitve (V_z/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) presnavlja po več različnih poteh, zato je presnova fluvastatina razmeroma neobčutljiva na zaviranje CYP 450.

Fluvastatin je zaviral samo presnovo 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 precejšnji predsistemski presnovi, 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 študijami vpliva na sposobnost razmnoževanja, niso pokazali dodatnega tveganja za človeka razen pričakovanega tveganja zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. V študijah toksičnosti so opažali različne spremembe, ki so skupni zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Preverjanje delovanja jeter je priporočljivo že na osnovi kliničnih opažanj (glejte poglavje 4.4). Drugi škodljivi učinki, ki so jih opažali 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
karagenan
magnezijev stearat

- Filmska obloga
hidroksipropilceluloza
hipromeloza 6cP
rumeni železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omot iz obložne aluminijaste folije in prekrivne aluminijaste folije.

Zdravilo Fluvastatin Pharmathen je na voljo v pakiranjih po 28, 30, 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pharmathen S.A., 6 Dervenakion str. 153 51 – Pallini, Attiki, Grčija

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

5363-I-2330/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

8.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2.9.2010