

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluvastatin Accord, 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 84,28 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 80 mg fluvastatiinile

INN. *Fluvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Kollased ümmargused kaksikkumerad kaldservaga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „F80“ ja teine külj on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Düslipideemia

Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi täiskasvanutel täiendavalt dieedile, kui dieedi muutmine ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Sekundaarne preventatsioon südame isheemiatõve korral

Raskete kardiaalsete tüsistuste sekundaarne preventatsioon südame isheemiatõvega täiskasvanutel pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Düslipideemia

Enne ravi alustamist Fluvastatin Accord'iga tuleb patsiendid kohandada standardsele kolesteroolisaldust langetavale dieedile, mida tuleb jätkata ka ravi ajal.

Alg- ja säilitusannused tuleb kohandada individuaalselt vastavalt ravieelsele LDL-kolesterooli tasemele ning ravi eesmärgile.

Soovitav annus on vahemikus 20...80 mg ööpäevas. Patsientidel, kes vajavad LDL-kolesteroolitaseme langetamist väärtuseni <25%, võib kasutada algannust 20 mg, mis manustatakse üks kord öhtuti. Patsientidel, kes vajavad LDL-kolesteroolitaseme langetamist >25%, on soovitatav algannus 40 mg, mis manustatakse üks kord öhtuti. Annust võib suurendada kuni 80 mg-ni ööpäevas, manustatuna ühekordse annusena (üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett) mis tahes ajal päeva jooksul või manustatuna 40 mg kaks korda ööpäevas (üks hommikul ja teine öhtul).

Maksimaalne lipiide langetav toime saavutatakse antud annustega 4 nädala jooksul. Annust tohib kohandada iga 4 nädala järel või harvem.

Sekundaarne ennetamine südame isheemiatõve korral

Perkutaanse kornonaarse interventsiooni järgselt südame isheemiatõvega patsientidele on sobiv ööpäevane annus 80 mg.

Fluvastatiin on efektiivne monoterapiaplane. Kui fluvastatiini kasutatakse koos kolestüramiini või teiste resiinidega, tuleb fluvastatiini manustada vähemalt 4 tundi pärast resiini, et vältida olulist koostoimet fluvastatiini seondumisel resiiniga. Juhul, kui on vajalik fibraadi või niatsiini samaaegne manustamine, tuleb samaaegse ravi kasu ja riske hoolikalt kaaluda (fibraatide või niatsiini kasutamine: vt lõik 4.5).

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Enne fluvastatiin-ravi alustamist 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel peaks patsient olema viidud standardsele kolesteroolisisaldust langetavale dieedile, mida tuleb jätkata ka ravi ajal.

Soovitav algannus on 20 mg fluvastatiini. Annust tohib kohandada 6-nädalaste intervallide järel. Annused tuleb määrata individuaalselt vastavalt ravieelsele LDL-kolesterooli tasemele ja soovitud ravieesmärgile. Maksimaalne ööpäevane annus on 80 mg, mille võib manustada kas fluvastatiini kapslitenä, 40 mg kaks korda ööpäevas, või ühe fluvastatiini 80 mg tabletina üks kord ööpäevas.

Fluvastatiini kasutamist koos nikotiinhappe, kolestüramiini või fibraatidega ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Fluvastatiini on uuritud ainult 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel.

Fluvastatin Accord'i 80 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega ei ole võimalik manustada 20 mg ega 40 mg annust. Annuste 20 mg ja 40 mg manustamiseks tuleb kasutada teisi, sobivamaid ravimvorme.

Neerukahjustus

Fluvastatiin elimineerub maksas, kuid vähem kui 6% manustatud annusest eritub uriiniga. Kerge kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel jääb fluvastatiini farmakokineetika muutumatuks. Seetõttu ei ole neil patsientidel vaja annust kohandada, ent kuna raske neerukahjustuse (CrCl <0,5 ml/sek või 30 ml/min) korral on kogemus ööpäevase annusega >40 mg piiratud, tuleb nende annustega alustada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Fluvastatiin on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiva tõusuga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4,4 ja 5.2).

Eakad

Selles vanuserühmas ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Suukaudne.

Fluvastatin Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma ning see tuleb alla neelata tervelt, koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Fluvastatiin on vastunäidustatud:

- patsientidel, kellel on ülitundlikkus fluvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

- patsientidel, kellel on äge maksahaigus või selge põhjuseta seerumi transaminaaside aktiivsuse püsiv tõus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).
- raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud surmaga lõppenud ja surmaga mittelõppenud maksakahjustusest mõnede statiinide, sh fluvastatiini kasutamisel. Kuigi põhjuslikku seost fluvastatiin-raviga ei ole kindlaks määratud, tuleb patsiente informeerida vajadusest teavitada igast võimalikust maksapuudulikkuse sümptomist või haigusnähust (nt iiveldus, oksendamine, söögiisu kaotus, kollatõbi, halvenenud aju funktsioon, kergesti tekkivad verevalumid või verejooks) ning tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Sarnaselt teistele lipiidide sisaldust langetavatele ainetele on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni analüüse kõigil patsientidel enne ravi alustamist ja 12 nädalat pärast ravi alustamist või pärast annuse suurendamist ning seejärel perioodiliselt. Kui aspartaaminotransferaasi võialaniinaminotransferaasi tase ületab normi ülemist piirväärtust rohkem kui 3 korda ning see tase jääb püsima, tuleb ravi katkestada. Väga harvadel juhtudel on esinenud ravimi poolt põhjustatud hepatiiti, mis lahenes pärast ravimi manustamise lõpetamist.

Fluvastatiini manustamisel patsientidele, kellel on varem olnud mõni maksahaigus või kes tarbivad rohkesti alkoholi, tuleb olla ettevaatlik.

Skeletilihased

Fluvastatiini kasutamisel on harva teatatud müopaatiat. Väga harva on teatatud müosiiti ja rabdomüolüüsi. Selge põhjuseta difuusete müalgiate, lihaste helluse või lihasnõrkusega patsientidel ja/või kreatiinkinaasi (KK) väärtuste tõusu korral tuleb arvestada müopaatiat, müosiidi või rabdomüolüüsi võimalusega.

Seetõttu tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid igasugusest selge põhjuseta lihasvalust, lihashellusest või lihasnõrkusest, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.

Fluvastatiini ei tohi koosmanustada fusidiinhappe süsteemsete formulatsioonidega või seitsme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Kui süsteemse fusidiinhappe manustamine on oluline, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. On olnud teateid rabdomüolüüsi (kaasa arvatud mõned surmajuhtumid) esinemisest fusidiinhappe ja statiini kombinatsioonravi korral (vt lõik 4.5). Patsiendile tuleb soovitada pöörduda koheselt arsti poole, kui neil tekivad lihasnõrkuse, -valu või -tundlikkuse sümptomid.

Statiinraviga võib uuesti alustada pärast seitsme päeva möödumist viimasest fusidiinhappe annuse manustamisest.

Erandjuhtudel, kus pikaajaline süsteemne fusidiinhappe manustamine on vajalik, nt raskete infektsioonide ravis, tuleb fluvastatiini ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda vaid iga juhtumi puhul eraldi ja hoolika meditsiinilise järeelvalve all.

Teatud statiinidega toimuva ravi ajal või selle järgselt on väga harva teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatiat esinemisest. Kliiniliselt iseloomustab immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

Kreatiinkinaasi määramine

Siiani puuduvad tõendid, et statiinravi saavatel asümptomaatilistel patsientidel oleks vajalik jälgida regulaarselt KK taset plasmas või teisi lihaskahjustuse markereid. Kui peetakse vajalikuks KK määramist, siis ei tohi seda teha pärast füüsilist pingutust ega mistahes muude KK tõusu võimalike põhjuste esinemisel, sest see raskendaks analüüsi tulemuse tõlgendamist.

Enne ravi

Sarnaselt teiste statiinidega peab arst olema ettevaatlik fluvastatiini määramisel patsientidele, kellel esineb rabdomüolüüsi ja selle tüsistuste soodustavaid riskitegureid. Enne fluvastatiinravi tuleb määrata kreatiinkinaasi tase järgmistel juhtudel:

- neerukahjustus
- hüpötüreoidism
- anamneesis või perekonnaanamneesis pärilike lihashaiguste esinemine
- anamneesis lihaskahjustus statiin- või fibraatravi foonil
- alkoholi kuritarvitamine
- sepsis
- hüpotsütemia
- lihaste liigne treenitus
- suur kirurgiline operatsioon
- raske metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire
- eakatel (vanuses >70 eluaasta) tuleb kaaluda sellise määramise vajadust, vastavalt rabdomüolüüsi soodustavate teiste tegurite olemasolule.

Sellistel juhtudel tuleb kaaluda raviga kaasnevat riski võimaliku kasu suhtes ning soovitatav on kliiniline jälgimine. Kui KK tase on ravieelsega võrreldes oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piirväärtuse), tuleb tulemuste kinnitamiseks taset uuesti mõõta 5...7 päeva hiljem. Kui KK tase on ka siis ravieelsega võrreldes oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piirväärtuse), ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal

Kui fluvastatiini võtval patsiendil tekivad lihassümptomid, nagu valu, nõrkus või krampid, tuleb neil mõõta KK taset. Ravi tuleb lõpetada, kui tase on oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piirväärtuse).

Kui lihassümptomid on raskekujulised ja segavad igapäevast elu, tuleb kaaluda ravi lõpetamist ka juhul kui KK tase on tõusnud ≤ 5 korda üle normi ülemise piirväärtuse.

Sümptomite taandumisel ja KK taseme normaliseerumisel võib kaaluda fluvastatiini või mõne muu statiiniga ravi uuesti alustamist väikseima annusega ning hoolika jälgimise all.

Teadete alusel on patsientidel müopaatia risk suurem patsientidel, kes saavad immuunosupressiivseid ravimeid (sh tsüklosporiin), fibraate, nikotiinhapet või erütromütsiini koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Üksikjuhtudel on turuletulekujärgselt teatatud müopaatiaast fluvastatiini ja tsüklosporiini ning fluvastatiini ja kolhitsiini samaaegsel manustamisel. Selliseid ravimeid saavatel patsientidel tuleb fluvastatiini kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõningate statiinide kasutamisel on erandjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). See võib avalduda düspnoe, mitteproduktiivse köha ja üldise tervisliku seisundi halvenemisena (kurnatus, kehakaalu langus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb statiinravi lõpetada.

Diabeet

On viiteid, et statiinide ravimklassi kuuluvad ravimid suurendavad vere glükoosisisaldust ja mõnedel patsientidel, kellel on risk diabeedi tekkeks, võivad põhjustada hüperglükeemiat, mis vajab tavapärast diabeediravi. Selle riski kaalub siiski üles statiinide vaskulaarset riski vähendav toime ning seetõttu ei anna see risk põhjust statiinravi lõpetamiseks. Riskipatsiente (tühja kõhu glükoosisisaldus 5,6...6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt, vastavalt riiklikele ravijuhistele.

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastel lastel ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust uuritud kauem kui kaheaastase raviperioodi jooksul. Puuduvad andmed füüsilise, intellektuaalse ja seksuaalse küpsemise kohta pikemaajalise raviperioodi jooksul. Lapsea fluvastatiinravi pikaajaline efektiivsus suremuse ja haigestumuse vähendamisel täiskasvanueas ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Fluvastatiini on uuritud ainult vähemalt 9-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (üksikasju vt lõik 5.1). Prepuberteediealistel lastel on kogemus väga vähene ning seetõttu tuleb enne ravi alustamist potentsiaalset kasu ja riske hoolikalt hinnata.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Puuduvad andmed fluvastatiini kasutamise kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (väga harva esinev seisund) patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fusidiinhape

Müopaatiarisk, sh rabdomüolüüs, võib suureneeda süsteemse fusidiinhappe samaaegsel manustamisel statiinidega. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on seni teadmata. On teatatud rabdomüolüüsist (kaasa arvatud mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said sellist kombinatsiooni.

Kui ravi süsteemse fusidiinhappega on oluline, tuleb fluvastatiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Vt ka lõik 4.4.

Fibraadid ja niatsiin

Fluvastatiini samaaegsel manustamisel besafibraadi, gemfibrosiili, tsiprofibraadi või niatsiiniga (nikotiinhape) ei esine kliiniliselt olulist toimet fluvastatiini või teiste lipiiditaset langetavate ravimite biosaadavusele. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos mistahes nimetatud molekuliga saavatel patsientidel on täheldatud suurenenud müopaatia ja/või rabdomüolüüsi riski, tuleb samaaegse ravi puhul hoolikalt kaaluda kasu ja riski vahekorda ning nende kombinatsioonide kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Kolhitsiinid

Kolhitsiinide samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel teatatud lihaskahjustusest, sh lihasvalust ja -nõrkusest ning rabdomüolüüsist. Samaaegse ravi kasu ja riski suhet tuleb hoolikalt kaaluda ning nende kombinatsioonide kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Siirdatud neeruga patsientidel läbi viidud uuringutest nähtub, et tsüklosporiini stabiilses annuses saavatel patsientidel ei suurene fluvastatiini (annus kuni 40 mg ööpäevas) biosaadavus kliiniliselt olulisel määral. Ühes teises uuringus, milles siirdatud neeruga patsientidele, kes olid stabiilsel tsüklosporiinravigil, manustati fluvastatiini tablette (80 mg fluvastatiini), selgus tulemustest, et ekspositsioon fluvastatiinile (AUC) ja fluvastatiini maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) suurenesid 2-kordselt võrreldes tervete isikute varasemate andmetega. Kuigi sellised fluvastatiini tasemete tõusud ei olnud kliiniliselt olulised, tuleb antud kombinatsiooni siiski kasutada ettevaatusega. Tsüklosporiiniga kombineerimisel peavad fluvastatiini alg- ja säilitusannus olema nii väike kui võimalik.

Nii fluvastatiini kapslite (40 mg) kui ka fluvastatiini tablettide (80) samaaegsel manustamisel puudus toime tsüklosporiini biosaadavusele.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Tervetel vabatahtlikel fluvastatiini ja varfariini (üksikannus) manustamine ei mõjutanud ebasoodsalt varfariini taset plasmas ega protrombiini aega võrreldes ainult varfariini manustamisega. Väga harva on siiski teatatud üksikutest verejooksudest ja/või protrombiiniaja pikenemisest patsientidel, kes fluvastatiiniga samaaegselt said varfariini või teisi kumariini derivaate. Varfariini või teisi kumariini

derivaate kasutataval patsientidel on soovitatav kontrollida protrombiiniaega fluvastatiinravi alustamisel, katkestamisel ning annuse muutmisel.

Rifampitsiin

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, kes eelnevalt olid saanud rifampitsiini (rifampiin), vähenes fluvastatiini biosaadavus ligikaudu 50% võrra. Ehkki hetkel ei ole kliiniliselt tõendatud, et pikaajaliselt rifampitsiinravi (nt tuberkuloosi ravi) saanud patsientidel võiks muutuda fluvastatiini toime lipiidide taseme langetamisel, võib siiski olla vajalik kohandada fluvastatiini annust, et tagada lipiidide taseme soovitud langus.

Suukaudsed diabeedivastased ravimid

Patsientidel, kes saavad insuliinsõltumatu (II tüüpi) diabeedi (NIDDM, *noninsulin-dependent diabetes mellitus*) raviks suukaudselt sulfonüüluurea preparaate (glibenklamiid (gliburiid), tolbutamiid), ei põhjusta fluvastatiini lisamine kliiniliselt olulist glükoosisalduse muutust. Glibenklamiidiga ravitud NIDDM patsientidele (n=32) manustatud fluvastatiin (40 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) suurendas glibenklamiidi keskmist C_{max} , AUC ja $t_{1/2}$ vastavalt ligikaudu 50%, 69% ja 121%. Selles uuringus ei täheldatud glükoosi, insuliini ja C-peptiidide taseme muutusi. Patsiente, kes saavad samaaegselt raviks glibenklamiidi (gliburiid) ja fluvastatiini, tuleb siiski vastavalt jälgida, kui nende fluvastatiini annus on üle 80 mg ööpäevas.

Sapphapete sekvestrandid

Fluvastatiini tohib manustada vähemalt 4 tundi pärast resiini (nt kolestüramiin), et ära hoida olulist koostoimet, mis on tingitud ravimi seondumisest resiiniga.

Flukonasool

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, kellele eelnevalt oli antud flukonasooli (CYP 2C9 inhibiitor), suurenesid ekspositsioon fluvastatiinile ja fluvastatiini maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 84% ja 44% võrra. Kuigi ohutusprofiili muutus eelnevalt 4 päeva jooksul flukonasooli saanud patsientidel jäi kliiniliselt tõendamata, tuleb fluvastatiini manustamisel koos flukonasooliga siiski rakendada ettevaatust.

Histamiin H_2 retseptorite antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Fluvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsimetidiini, ranitidiini või omeprasooliga suureneb fluvastatiini biosaadavus, kuid see ei oma siiski kliinilist tähendust.

Fenütoiin

Fenütoiini farmakokineetilised muutused samaaegsel manustamisel fluvastatiiniga on suhteliselt väikesed ning ei oma kliinilist tähendust. Seega on piisav, kui fluvastatiini samaaegsel manustamisel jälgitakse rutiinselt fenütoiini taset plasmas.

Südameveresoonkonna ravimid

Fluvastatiini manustamisel koos propranolooli, digoksiini, losartaani või amlodipiiniga ei ilmne kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Farmakokineetiliste andmete alusel puudub vajadus jälgimiseks või annuse kohandamiseks, kui fluvastatiini manustatakse koos nende ainetega.

Itrakonasool ja erütromütsiin

Fluvastatiini manustamisel koos tugeva tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitorite itrakonasooli ja erütromütsiiniga esineb minimaalne toime fluvastatiini biosaadavusele. Kuna antud ensüümi osalus fluvastatiini metabolismis on minimaalne, ei ole tõenäoline, et fluvastatiini biosaadavust mõjutaks ka teised CYP 3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, tsüklosporiin).

Greipfruudi mahl

Kuna fluvastatiinil puuduvad koostoimed teiste CYP 3A4 substraatidega, ei ole koostoimeid oodata ka greipfruudi mahla kasutamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fluvastatiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid pärsivad kolesterooli ja võimalik, et ka teiste kolesteroolipõhiste bioloogiliselt aktiivsete ainete sünteesi, võib nende kasutamine raseduse ajal põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu on fluvastatiin raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui patsient rasestub fluvastatiini võtmise ajal, tuleb ravi lõpetada.

Imetamine

Prekliiniliste andmete alusel eritub fluvastatiin tõenäoliselt ka inimese rinnapiima. Fluvastatiini toime kohta vastsündinutele/imikutele ei ole piisavalt andmeid.

Fluvastatiin on imetavatele naistele vastunäidustatud.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud toimet isas- ja emasloomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on kerged seedetrakti sümptomid, unetus ja peavalu.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on liigitatud vastavalt esinemissagedusele, alates kõige sagedamini esinevast, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), sh üksikjuhud. Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv:	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid (lööve, nõgestõbi)
Väga harv:	Anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	Unetus
Närvisüsteemi häired:	
Sage:	Peavalu
Väga harv:	Paresteesia, düsesteesia, hüpesteesia, mis on teadaolevalt seotud ka kaasuva hüperlipideemiaga
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Teadmata*:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Vaskulaarsed häired	
Väga harv:	Vaskuliit
Seedetrakti häired:	
Sage:	Düspepsia, kõhuvalu, iiveldus
Väga harv:	Pankreatiit
Teadmata:	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv:	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga harv:	Angioödeem, näo turse ja teised nahareaktsioonid (nt ekseem,

	dermatiit, bulloosne eksanteem)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Teadmata*:	Erektsioonihäired
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Harv:	Müalgia, lihasnõrkus, müopaatia
Väga harv:	Rabdomüolüüs, müosiit, erütematoosse luupuse sarnased reaktsioonid
Teadmata:	Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)
Uuringud	
Sage:	Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, vere transaminaaside aktiivsuse tõus

* Põhineb fluvastatiini turuletulekujärgse perioodi juhtumite ja kirjanduse andmetel. Kuna nendest kõrvaltoimetest on vabatahtlikult teatatud teadmata suurusega populatsiooni hulgast, ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata nende esinemissagedust, mis on seega kategoriseeritud teadmata.

Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Unehäired, sh unetus ja hirmuunenäod
- Mälukaotus
- Seksuaalfunktsiooni häired
- Depressioon
- *Diabetes mellitus*: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (tühja kõhu glükoosisisaldus veres $\geq 5,6$ mmol/l, KMI ≥ 30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon anamneesis)
- Tendinopaatia, mõnikord tüsistusena kõõluserebend.

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Fluvastatiini ohutusprofiili heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel hinnati 114 patsiendil vanuses 9 kuni 17 aastat, keda raviti kahes avatud kontrollgrupita kliinilises uuringus. Ohutusprofiil oli samasugune nagu täiskasvanutel. Kummaski kliinilises uuringus ei leitud mõju kasvule ega sugulisele küpsemisele; samas ei võimaldanud nende uuringute ülesehitus mainitud toimeid hästi hinnata.

Laboratoorsed näitajad

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja teiste lipiiditaset langetavate ainetega on seostatud maksafunktsiooni biokeemilisi kõrvalekaldeid. Kontrollitud kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal leidis kinnitust alaniinaminotransferaasi või aspartaaminotransferaasi taseme rohkem kui kolmekordne tõus üle normi ülemise piirväärtuse, mis esines 0,2% patsientidest, kes said fluvastatiini kapsleid annuses 20 mg ööpäevas, 1,5%...1,8% patsientidest, kes said fluvastatiini kapsleid annuses 40 mg ööpäevas, 1,9% patsientidest, kes said fluvastatiini tablette annuses 80 mg ööpäevas ning 2,7%...4,9% patsientidest, kes said fluvastatiini kapsleid annuses 40 mg kaks korda ööpäevas. Enamikul patsientidest need biokeemilised kõrvalekalded sümptomeid ei põhjustanud. Väga vähestel patsientidel esines KK taseme oluline tõus rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piirväärtuse (0,3%...1,0%).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Siiani on kogemused fluvastatiini üleannustamise kohta piiratud. Fluvastatiini üleannustamisel puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ning rakendada toetavaid meetmeid vastavalt vajadusele. Tuleb jälgida maksafunktsiooni analüüsi ning KK taset.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: C10AA04.

Fluvastatiin on täissünteesiline kolesteroolitaset langetav aine, HMG-CoA reduktaasi konkureeriv inhibiitor, mis muudab HMG-CoA mevalonaadiks - steroidide, sh kolesterooli, eelproduktiks. Fluvastatiini põhitoeime avaldub maksas ja see on peamiselt kahe erütroenantioomeeri ratsemaat, millest üks on farmakoloogiliselt aktiivne. Kolesterooli biosünteesi inhibeerimine vähendab kolesteroolisisaldust maksarakkudes, mis stimuleerib LDL-retseptorite sünteesi ja seega suurendab LDL-osakeste sidumist. Selle mehhanismi lõpptulemuseks on kolesteroolisisalduse vähenemine plasmas.

Fluvastatiin vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemiaga patsientidel.

12 platseebokontrolliga uuringus manustati 1621-le tüüp IIa või tüüp IIb hüperlipoproteineemiaga patsiendile ainult fluvastatiini ööpäevastes annustes 20 mg, 40 mg või 80 mg (40 mg kaks korda ööpäevas) vähemalt 6 nädala jooksul. 24. nädala analüüsis seostus ööpäevaste annuste 20 mg, 40 mg ja 80 mg kasutamisega annusest sõltuv üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide taseme langus ning HDL-kolesterooli taseme tõus (vt tabel 2).

Fluvastatiini tablette manustati enam kui 800 patsiendile kolmes pivotaalses 24-nädalases uuringus aktiivse ravina ja võrreldi seda 40 mg fluvastatiini manustamisega üks või kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas manustatud 80 mg fluvastatiini langetas märkimisväärselt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide (TG) ja apo-B taset (vt tabel 2).

Ravivastus on selgelt tuvastatav kahe nädala jooksul ja maksimaalne ravivastus saabub nelja nädala jooksul. Pärast nelja ravinädalat oli LDL-kolesterooli tase vähenenud keskmiselt 38% võrra ja 24. nädalal (tulemusnäitaja) oli LDL-kolesterooli tase vähenenud keskmiselt 35% võrra. Täheledata ka märkimisväärselt HDL-kolesterooli taseme tõusu.

Tabel 2 Lipiidide parameetrite keskmine protsentuaalne muutus 24. nädalal võrreldes algväärtusega. Platseebokontrolliga uuringud (fluvastatiini kapslid) ja aktiivse kontrolliga uuringud (fluvastatiini toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid)

Annus	Üld-kolesterool		TG		LDL-kolesterool		Apo-B		HDL-kolesterool	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Kõik patsiendid										
Fluvastatiin 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatiin 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatiin 40 mg kaks korda ööpäevas ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatiin 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
TG algtase ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatiin 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatiin 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatiin 40 mg kaks korda ööpäevas ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatiin 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Andmed fluvastatiini kapslite kohta pärinevad 12-st platseebokontrolliga uuringust

² Andmed fluvastatiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide kohta pärinevad kolmest 24-nädalasesest kontrollitud uuringust

Lipoproteiini ja koronaarteroskleroosi uuringus (LCAS) hinnati fluvastatiini toimet koronaarteroskleroosile kvantitatiivse koronaarangiograafia teostamisega 35...75-aastastel mõlemast soost südame isheemiatõvega patsientidel, kellel LDL-kolesterooli algväärtus oli 3,0...4,9 mmol/l (115...190 mg/dl). Selles randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus said 429 patsienti kas 40 mg fluvastatiini ööpäevas või platseebot. Kvantitatiivne koronaarangiogramm tehti uuringusse lülitumisel ja pärast 2,5-aastast ravi ja need olid hinnatavad 340 patsiendil 429st. Fluvastatiin-ravi aeglustas koronaarterite ateroskleroosi progresseerumist 0,072 mm (ravierinevuste 95% usaldusvahemik -0,1222 mm kuni -0,022 mm) võrra 2,5 aasta jooksul väljendatuna arteri valendiku minimaalse läbimõõdu muutusena (fluvastatiin -0,028 mm vs platseebo -0,100 mm). Otsest korrelatsiooni angiograafiliste leidude ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski vahel ei leitud.

Lescol'i interventsiooni preventiooni uuringus (LIPS) hinnati fluvastatiini mõju raskete kardiaalsete tüsistuste (st kardiaalsete surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja koronaarne revaskularisatsioon) ennetamisel südame isheemiatõvega patsientidel pärast esimest edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Uuringus osalesid mõlemast soost 18...80-aastased patsiendid, kellel üldkolesterooli väärtused olid 3,5...7,0 mmol/l (135...270 mg/dl).

Selles randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus manustati 80 mg fluvastatiini üks kord ööpäevas 4 aasta jooksul (n=844), vähenes märkimisväärselt esimese raske kardiaalse tüsistuse tekkerisk - 22% võrra (p=0,013) võrreldes platseeboga (n=833). Raske kardiaalse tüsistuse esmane tulemusnäitaja ilmnis 21,4%-l fluvastatiiniga ravitud patsientidest vs 26,7%-l platseebot saanud patsientidest (absoluutne riski erinevus: 5,2%; 95% CI: 1,1...9,3). Kasulik toime oli eriti märkimisväärne diabeetikutel ning mitme pärgarteri kahjustusega patsientidel.

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Fluvastatiini kapslite ja fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ohutust ja efektiivsust 9...16-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel on hinnatud kahes avatud, kontrollgrupita, 2 aastat kestnud kliinilises uuringus. 114 patsiendile (66 poissi ja 48 tüdrukut) manustati fluvastatiini kas kapslitena (20 mg ööpäevas kuni 40 mg kaks korda ööpäevas) või toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena üks kord ööpäevas, tiitrides annust vastavalt LDL-kolesterooli vastusele.

Esimesse uuringusse kaasati 29 puberteedieelses eas 9...12-aastast poissi, kellel LDL-kolesterooli tase oli üle eale vastava 90. protsentiili ja ühel vanematest esines primaarne hüperkolesteroleemia ning kellel oli kas perekondlikus anamneesis varane südame isheemiatõbi või kõõluse ksantoom. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 226 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemik: 137...354 mg/dl, mis vastab 3,6...9,2 mmol/l). Kõik patsiendid said alguses 20 mg fluvastatiini kapsleid üks kord ööpäevas, kusjuures annust kohandati iga 6 nädala järel, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (40 mg kaks korda ööpäevas), saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust 96,7...123,7 mg/dl (2,5...3,2 mmol/l).

Teise uuringusse kaasati 85 mees- ja naispatsienti vanuses 10...16-aastat, kellel LDL-kolesterooli tase oli > 190 mg/dl (vastab 4,9 mmol/l) või LDL-kolesterooli tase oli > 160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja esines üks või enam südame isheemiatõve riskifaktorit või LDL-kolesterooli tase oli > 160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja esines LDL-retseptorite tõestatud defekt. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 225 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemikus 148...343 mg/dl, mis vastab 3,8...8,9 mmol/l). Kõik patsiendid said alguses 20 mg fluvastatiini kapsleid üks kord ööpäevas, kusjuures annust kohandati iga 6 nädala järel, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (fluvastatiini 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett), saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patsienti olid puberteedieas või puberteedijärgses eas (n=69; kes kaasati tõhususe hindamiseks).

Esimeses uuringus (puberteedieelses eas poisid) vähendas fluvastatiin annuses 20...80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 21% ja 27% võrra. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 161 mg/dl, mis vastab 4,2 mmol/l (vahemik: 74...336 mg/dl, mis vastab

1,9...8,7 mmol/l). Teises uuringus (puberteedieas või puberteedijärgses eas tüdrukud ja poisid) vähendas fluvastatiin annustes 20...80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 22% ja 28% võrra. Keskmise saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 159 mg/dl, mis vastab 4,1 mmol/l (vahemik: 90...295 mg/dl, mis vastab 2,3...7,6 mmol/l).

Enamik patsientidest mõlemas uuringus (83% esimeses uuringus ja 89% teises uuringus) tiitriti ööpäevase maksimaalse annuseni 80 mg. Uuringu lõpuks saavutas mõlemas uuringus vastavalt 26% ja 30% patsientidest LDL-kolesterooli sihtväärtuse < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast lahuse suukaudset manustamist tühja kõhuga vabatahtlikele imendub fluvastatiin kiiresti ja täielikult (98%). Pärast fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide suukaudset manustamist on fluvastatiini imendumine ligikaudu 60% aeglasem võrreldes kapslitega, samas püsib fluvastatiin organismis ligikaudu 4 tundi kauem. Täis kõhuga on toimeaine imendumine aeglasem.

Jaotumine

Fluvastatiin avaldab peamist toimet maksas, mis on ka peamine organ, milles toimub selle metabolism. Absoluutne biosaadavus on 24%, mõõdetuna süsteemse kontsentratsiooni järgi veres. Näiv jaotusruumala (Vz/f) on 330 liitrit. Üle 98% ringluses olevast fluvastatiinist seondub plasmavalkudega ning see seondumine ei sõltu fluvastatiini ega ka varfariini, salitsüülhappe või gliburiidi kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Fluvastatiin metaboliseerub peamiselt maksas. Peamisteks veres tsirkuleerivateks komponentideks on fluvastatiin ja farmakoloogiliselt inaktiivne metaboliit N-desisopropüülpropioonhape. Ravimi hüdroksüleeritud metaboliidid on farmakoloogiliselt aktiivsed, kuid need ei tsirkuleeri süsteemselt. Fluvastatiini biotransformatsioon toimub mitmete alternatiivsete tsütokroom P450 (CYP450) süsteemide vahendusel, mistõttu fluvastatiini metabolism on suhteliselt vähe mõjutatav CYP450 inhibeerimisest.

Fluvastatiin inhibeeris vaid nende ainete metabolismi, mida metaboliseerib CYP2C9. Seega on alus fluvastatiini konkureerivaks koostoimeks CYP2C9 substraatidega, nt diklofenaki, fenütoiini, tolbutamiidi ja varfariiniga, kuid kliinilised andmed näitavad, et see koostoime on siiski vähetõenäoline.

Eritumine

3H-fluvastatiini manustamise järel tervetele vabatahtlikele eritus radioaktiivsest isotoobist ligikaudu 6% uriiniga ja 93% roojaga ning fluvastatiin moodustas vähem kui 2% eritunud radioaktiivse isotoobi üldhulgast. Fluvastatiini plasma kliirens (CL/f) inimesel on arvestuslikult $1,8 \pm 0,8$ l/min. Pärast 80 mg fluvastatiini manustamist ööpäevas ei näita tasakaalukontsentratsioon plasmas fluvastatiini kumuleerumist.

Pärast 40 mg fluvastatiini suukaudset manustamist on fluvastatiini lõplik poolväärtusaeg $2,3 \pm 0,9$ tundi.

Farmakoloogilised näitajad patsientidel

Fluvastatiini plasmakontsentratsioon ei varieeru üldpopulatsioonis vanuselisel ega sooliselt. Kuigi paremat ravivastust täheldati naistel ja eakatel. Fluvastatiin elimineerub peamiselt sapiga ja metaboliseerub märkimisväärselt presüsteemselt, mistõttu maksapuudulikkusega patsientidel on risk ravimi kumuleerumiseks organismis (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Laste kohta puuduvad farmakokineetilised andmed.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid patsiendile kui need, mis tulenevad ravimi farmakoloogilisest toimemehhanismist. Toksilisuse uuringutes täheldati mitmeid muutusi, mis on omased HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Tuginedes kliinilistele tähelepanekutele, on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni analüüse (vt lõik 4.4). Edasine toksilisus, mida täheldati loomadel, ei olnud kas asjakohane inimesele ülekandmiseks või tõusis ekspositsiooni tase piisavalt üle inimesele lubatud maksimaalse ekspositsiooni taseme, mis viitab vähesele tähtsusele kliinilisel kasutamisel. Vaatamata teoreetilistele oletustele kolesterooli rolli kohta embrüo arengus, jäi fluvastatiini embrüotoksilisus ja teratogeensus loomkatsetes siiski kinnitusetu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Kaaliumvesinikkarbonaat
Povidoon K-30
Hüdroksüpropüütselluloos
Hüpromelloos K 100
Hüpromelloos K 4M
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-alumiinium-PVC/alumiinium blisterpakendid, mis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

791612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.08.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019