

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluvastatin Accord 80 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En filmdrasjert depottablett inneholder 84,280 mg fluvastatinnatrium tilsvarende 80 mg fluvastatin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Gul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med skrå kanter, preget med "F80" på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dyslipidemi

Behandling av voksne med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi, som tillegg til diett, når respons på diett og andre ikke-farmakologiske behandlinger (f.eks trening, vektreduksjon) er utilstrekkelig.

Sekundær profylakse ved koronar hjertesykdom

Sekundær profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos voksne med koronar hjertesykdom etter perkutan koronarintervensjon (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Dyslipidemi

Før behandlingen med Fluvastatin Accord depottabletter begynner, bør pasientene settes på en standard kolesterolsenkende diett og bør fortsette på denne dietten under behandlingen.

Startdose og vedlikeholdsdose bør individualiseres i henhold til baseline LDL-kolesterol og for at målet med behandlingen kan gjennomføres.

Anbefalt doseringsområde er 20 til 80 mg/dag. For pasienter som krever LDL-kolestrolreduksjon med et mål på <25 %, kan en startdose på 20 mg fluvastatin brukes om kvelden. For pasienter som krever LDL-kolestrolreduksjon med et mål på ≥25 %, er den anbefalte startdosen 40 mg fluvastatin om kvelden. Dosen kan opptitreres til 80 mg daglig, gitt som en enkelt dose (en fluvastatin

depottablett) når som helst på dagen eller som en 40 mg fluvastatindose gitt to ganger daglig (én dose om morgenen og én dose om kvelden).

Den maksimale lipidsenkende effekten ved en gitt dose oppnås innen 4 uker. Dosejusteringer bør gjøres med intervaller på 4 uker eller mer.

Sekundær profylakse ved koronar hjertesykdom

Hos pasienter med koronar hjertesykdom etter perkutan koronarintervensjon, er passende daglig dose 80 mg.

Fluvastatin er effektiv som monoterapi. Når fluvastatin brukes i kombinasjon med kolestyramin eller andre resiner, bør det gis minst 4 timer etter resinen for å unngå signifikant interaksjon på grunn av bindingen av legemidlet til resinen. I tilfeller der samtidig administrering med en fibrat eller niacin er nødvendig, bør nytte og risiko ved samtidig behandling vurderes nøye (for bruk med fibrater eller niacin se pkt 4.5).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Før behandlingen med fluvastatin begynner hos barn og ungdom over 9 år og eldre som har heterozygot familiær hyperkolesterolemi, bør pasienten settes på en standard kolesterolsenkende diett og bør fortsette på denne dietten under behandlingen.

Den anbefalte startdosen er 20 mg fluvastatin. Dosejusteringer bør gjøres med intervaller på 6 uker. Dosene bør individualiseres i henhold til baseline LDL-kolesterol og for at målet med behandlingen kan gjennomføres. Maksimal daglig administrert dose er 80 mg enten i form av 40 mg fluvastatin to ganger daglig eller i form av én 80 mg fluvastatin depottablett én gang daglig.

Bruk av fluvastatin i kombinasjon med nikotinsyre, kolestyramin eller fibrater hos barn og ungdom er ikke studert.

Fluvastatin har bare blitt studert hos barn på 9 år eller eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi.

Nedsatt nyrefunksjon

Fluvastatin utskilles i leveren, og mindre enn 6 % av administrert dose utskilles i urinen. Farmakokinetikken til fluvastatin forblir uendret hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt. Likevel er ingen dosejustering nødvendig hos disse pasientene, men på grunn av begrenset erfaring med doser >40 mg / dag i tilfelle alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <0,5 ml / sek eller 30 ml / min), bør disse dosene initieres med forsiktighet.

Nedsatt leverfunksjon

Fluvastatin er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serumtransaminaser (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Fluvastatin Accord depottabletter kan tas med eller uten mat. Svelg tabletten hel, med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Fluvastatin er kontraindisert:

- hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serumtransaminaser (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- under graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Fluvastatin Accord skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Leverfunksjon

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av fatal og ikke-fatal leversvikt i forbindelse med enkelte statiner inkludert Fluvastatin. Selv om en årsakssammenheng med Fluvastatinbehandling ikke er fastslått, bør pasientene rådes til å rapportere eventuelle symptomer eller tegn på leversvikt (for eksempel kvalme, oppkast, tap av matlyst, gulsott, nedsatt hjernefunksjon, lett får blåmerker eller blødning), og seponering av behandlingen bør vurderes.

I likhet med andre lipidsenkende midler, anbefales det at leverfunksjonsprøver utføres før behandlingsstart og ved 12 uker etter initiering av behandling eller øking i dosen og deretter regelmessig hos alle pasienter. Skulle en økning i aspartataminotransferase eller alaninaminotransferase overstige 3 ganger øvre grense av normalområdet og vedvare, bør behandlingen seponeres. I svært sjeldne tilfeller ble mulig legemiddelrelatert hepatitt observert som gikk over ved seponering av behandlingen.

Forsiktighet bør utvises når fluvastatin gis til pasienter med tidligere leversykdom eller stort alkoholinntak.

Skjelettmuskulatur

Myopati er sjelden blitt rapportert i forbindelse med fluvastatin. Myositt og rabdomyolyse er rapportert svært sjelden. Hos pasienter med uforklarlig diffus myalgi, muskelømhhet eller -svakhet og / eller markert økning av kreatinkinaseverdier (CK), må myopati, myositt eller rabdomyolyse vurderes.

Pasienter bør derfor rådes til umiddelbart å rapportere uforklarlig muskelsmerte, muskelømhhet eller muskelsvakhet, særlig hvis dette er ledsaget av utilpasshet eller feber.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Interaksjon med fusidinsyre

Fluvastatin må ikke administreres samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter stanset fusidinsyrebehandling. Hos pasienter der bruken av systemisk fusidinsyre anses å være nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres så lenge fusidinsyrebehandlingen pågår. Det er rapportert rabdomyolyse (inkludert enkelte dødsfall) hos pasienter som får fusidinsyre og statiner i

kombinasjon (se pkt. 4.5). Pasientene skal rådes til å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, -smerter eller -ømhet.

Statinbehandlingen kan startes igjen syv dager etter den siste dosen med fusidinsyre.

I unntakstilfeller, når langvarig systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. for behandling av alvorlige infeksjoner, skal behov for samtidig administrasjon av fluvastatin og fusidinsyre kun vurderes ut fra hvert enkelt tilfelle og under nøye medisinsk tilsyn.

Kreatinkinasemåling

Det er ingen tilgjengelig dokumentasjon som krever rutinemessig overvåkning av total CK i plasma eller andre muskelenzymnivåer hos asymptomatiske pasienter som får statiner. Dersom CK må måles, bør det ikke gjøres etter fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til CK-økning, da dette gjør tolkningen av resultatene vanskelig.

Før behandling

Som med alle andre statiner bør leger forskrive fluvastatin med forsiktighet hos pasienter med faktorer som predisponerer for rabdomyolyse og tilhørende komplikasjoner. Under følgende omstendigheter bør kreatinkinasenivået måles før behandlingen med fluvastatin initieres:

- Nedsatt nyrefunksjon
- Hypotyreose
- Personlig eller familiær anamnese som viser arvelig muskelsykdom
- Tidligere anamnese som viser muskeltoksisitet med statin eller fibrat
- Alkoholmisbruk
- Sepsis
- Hypotensjon
- Overdreven muskelspenning
- Større operasjon
- Alvorlig metabolske, endokrine eller elektrolyttforstyrrelser
- Hos eldre (alder > 70 år), bør behovet for slike målinger sees i forhold til tilstedeværelse av andre predisponerende faktorer for rabdomyolyse.

I slike situasjoner bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulig nytte, og klinisk overvåking anbefales. Hvis CK-nivåene er signifikant forhøyet i utgangspunktet (> 5xULN), bør målingene gjentas innen 5 til 7 dager senere for å bekrefte resultatene. Hvis CK-nivåene fortsatt er signifikant forhøyet (> 5xULN) ved baseline, bør behandlingen ikke initieres.

Under behandling

Hvis muskelsymptomer som smerte, svakhet eller kramper oppstår hos pasienter som får fluvastatin, bør CK-nivåene måles. Behandlingen bør seponeres dersom disse nivåene viser seg å være signifikant forhøyet (> 5xULN).

Hvis muskelsymptomene er kraftige og gir daglig ubehag selv om CK-nivåene er forhøyet til $\leq 5 \times \text{ULN}$, bør seponering vurderes.

Dersom symptomene gir seg og CK-nivåer normaliseres, kan reintroduksjon av fluvastatin eller annen statin vurderes ved laveste dose og under nøye overvåkning.

Risikoen for myopati er rapportert å være økt hos pasienter som behandles med immunsuppressive midler (inklusive ciklosporin), fibrater, nikotinsyre eller erytromycin sammen med andre HMG-CoA-reduktasehemmere. Isolerte tilfeller av myopati er rapportert etter markedsføring ved samtidig administrering av fluvastatin med ciklosporin og fluvastatin med kolkisiner. Fluvastatin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får slike legemidler (se pkt. 4.5).

Interstitiell lungesykdom

Eksepsjonelle tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspné, ikke-produktiv hoste og generelt nedsatt helse (tretthet, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, bør statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Enkelte ting tyder på at statiner som klasse øker blodsukkeret og hos noen pasienter som har høy risiko for fremtidig diabetes, kan de medføre et nivå av hyperglykemi der formell diabetesbehandling er hensiktsmessig. Denne risikoen oppveies imidlertid av nedgangen i vaskulær risiko med statiner, og bør derfor ikke være en grunn til å stoppe statinbehandlingen. Risikoutsatte pasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol / L, BMI > 30kg / m², økte triglyserider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Hos pasienter i alderen <18 år, har effekten og sikkerheten ikke blitt undersøkt for behandlingstider over to år. Det foreligger ingen data om den fysiske, intellektuelle og kjønnsmessige modningen ved langtidsbehandling. Den langsiktige effekten av fluvastatin-behandling i barndommen for å redusere sykkelighet og dødelighet i voksen alder er ikke fastslått. (se punkt 5.1)

Fluvastatin har bare blitt studert hos barn på 9 år eller eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (for mer informasjon, se pkt. 5.1). Når det gjelder pre-pubertale barn, og ettersom erfaringen er svært begrenset i denne gruppen, må potensielle risikoer og fordeler vurderes nøye før behandlingen initieres.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Det foreligger ingen data på bruk av fluvastatin hos pasienter med den svært sjeldne tilstanden homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fibrater og niacin

Samtidig administrasjon av fluvastatin med bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat eller niacin (nikotinsyre), har ingen klinisk relevant effekt på biotilgjengeligheten av fluvastatin eller det andre lipidsenkende midlet. Ettersom en økt risiko for myopati og / eller rabdomyolyse har vært observert hos pasienter som får HMG-CoA-reduktasehemmere sammen med noen av disse molekylerne, bør nytte og risiko ved samtidig behandling nøye vurderes, og disse kombinasjonene skal kun brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Kolkisiner

Myotoksisitet, herunder muskelsmerter og svakhet og rabdomyolyse, er rapportert i isolerte tilfeller ved samtidig administrering av kolkisiner. Nytte og risiko ved samtidig behandling bør nøye vurderes og disse kombinasjonene skal kun brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Studier med nyretransplanterte pasienter indikerer at biotilgjengeligheten av fluvastatin (opp til 40 mg / dag) ikke er forhøyet til en klinisk signifikant grad hos pasienter på stabile regimer av

ciklosporin. Resultatene fra en annen studie hvor fluvastatin-tabletter (80 mg fluvastatin depottabletter) ble gitt til nyretransplanterte pasienter på stabilt ciklosporin-regime, viste at fluvastatin-eksponering (AUC) og maksimal konsentrasjon (C_{max}) ble fordoblet sammenlignet med historiske data for friske personer. Selv om disse økningene i fluvastatin-nivåene ikke var klinisk signifikante, bør denne kombinasjonen brukes med forsiktighet. Innledende dose og vedlikeholdsdosen for fluvastatin bør være så lav som mulig når den kombineres med ciklosporin.

Verken fluvastatin kapsler (40 mg fluvastatin) eller fluvastatin tabletter (80 mg fluvastatin depottabletter) hadde noen effekt på biotilgjengeligheten av ciklosporin ved samtidig administrering.

Warfarin og andre kumarinderivater

Hos friske frivillige, virket ikke bruk av fluvastatin og warfarin (enkeltdose) negativt inn på plasmanivåene av warfarin og protrombintider sammenlignet med warfarin alene. Imidlertid har isolerte tilfeller av blødninger og / eller økte protrombintider blitt rapportert svært sjelden hos pasienter på fluvastatin som samtidig får warfarin eller andre kumarinderivater. Det anbefales at protrombintider blir overvåket når fluvastatin-behandling initieres, seponeres, eller dosen endres hos pasienter som får warfarin eller andre kumarinderivater.

Rifampicin

Administrering av fluvastatin hos friske frivillige som ble forbehandlet med rifampicin (rifampicin) resulterte i en reduksjon av biotilgjengeligheten av fluvastatin med ca 50 %. Selv om det for øyeblikket ikke finnes kliniske bevis på at fluvastatins effekt på senking av lipidnivåer endres, kan riktig justering av fluvastatin-dosen være nødvendig for pasienter som får langtidsbehandling med rifampicin (for eksempel behandling for tuberkulose), for å sikre en tilfredsstillende reduksjon av lipidnivåene.

Orale antidiabetika

Hos pasienter som får oral sulfonylurea (glibenklamid (glyburid), tolbutamid) til behandling av ikke-insulin-avhengig (type 2) diabetes mellitus (NIDDM), fører ikke tillegg av fluvastatin til klinisk signifikante endringer i glykemisk kontroll. Hos pasienter som ble behandlet med glibenklamid NIDDM (n = 32), økte administrasjon av fluvastatin (40 mg to ganger daglig i 14 dager) gjennomsnittlig C_{max} , AUC, og $t_{1/2}$ for glibenklamid med henholdsvis ca. 50 %, 69 %, og 121 %. Glibenklamid (5 til 20 mg daglig) økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC for fluvastatin med henholdsvis 44 % og 51 %. I denne studien var det ingen endringer i glukose-, insulin-, og C-peptidnivå. Imidlertid bør pasienter som får samtidig behandling med glibenklamid (glyburid) og fluvastatin fortsatt følges nøye når fluvastatin-dosen økes til 80 mg per dag.

Gallesyrekompleksdannere

Fluvastatin bør gis minst 4 timer etter resinen (f.eks kolestyramin) for å unngå en signifikant interaksjon på grunn av bindingen av legemidlet til resinen.

Flukonazol

Administrering av fluvastatin hos friske frivillige som ble forbehandlet med flukonazol (CYP2C9 hemmer) resulterte i en økning i eksponering og toppkonsentrasjon av fluvastatin med ca. 84 % og 44 %. Selv om det ikke finnes noen kliniske bevis på at sikkerhetsprofilen til fluvastatin ble endret hos pasienter som ble forbehandlet med flukonazol i 4 dager, bør det utvises forsiktighet hvis fluvastatin gis samtidig med flukonazol.

Histamin H2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Samtidig administrering av fluvastatin med cimetidin, ranitidin eller omeprazol resulterer i en økning i biotilgjengeligheten av fluvastatin. Imidlertid er dette uten klinisk betydning.

Fenytoin

Det samlede omfanget av endringene i farmakokinetikken til fenytoin ved samtidig administrering

med fluvastatin er relativt lite og er ikke klinisk signifikant. Derfor er det tilstrekkelig med rutinemessig overvåking av fenytoin-plasmanivåene ved samtidig administrering med fluvastatin.

Kardiovaskulære legemidler

Det skjer ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når fluvastatin gis samtidig med propranolol, digoksin, losartan, klopido-rel eller amlodipin. Basert på farmakokinetiske data, er ikke overvåking eller dosejustering påkrevd når fluvastatin administreres samtidig med disse legemidlene.

Itrakonazol og erytromycin

Samtidig administrering av fluvastatin med de potente cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmerne itrakonazol og erytromycin har minimale effekter på biotilgjengeligheten av fluvastatin. Med den minimale involvering av dette enzymet i metabolismen av fluvastatin, forventes det at andre CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ciklosporin) sannsynligvis ikke vil påvirke biotilgjengeligheten av fluvastatin.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan økes ved samtidig administrasjon av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen til denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge) er ennå ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert enkelte dødsfall) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen. Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal fluvastatinbehandling seponeres så lenge fusidinsyrebehandlingen pågår. Se også pkt. 4.4.

Grapefruktjuice

Basert på manglende interaksjon mellom fluvastatin og andre CYP3A4-substrater, forventes ikke fluvastatin å interagere med grapefruktjuice.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon.

Dersom en pasient blir gravid mens hun tar fluvastatin, skal behandlingen seponeres.

Graviditet

Det finnes utilstrekkelige data angående bruken av fluvastatin ved graviditet.

Ettersom HMG-CoA-reduktasehemmere reduserer syntesen av kolesterol og eventuelt av andre biologisk aktive stoffer som stammer fra kolesterol, kan de forårsake fosterskader ved administrering til gravide kvinner. Av den grunn er fluvastatin kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Basert på prekliniske data, forventes det at fluvastatin utskilles i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av fluvastatin på nyfødte/spedbarn.

Fluvastatin er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrestudier er det ikke blitt observert noen effekter på fertilitet hos hanner eller hunner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene var milde gastrointestinale symptomer, søvnløshet og hodepine.

Bivirkningene (Tabell 1) er listet opp etter MedDRA organklasser. Innen hver organklasse, er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien, ved å benytte følgende frekvensinndeling (CIOMS III), også angitt for hver bivirkning: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner (utslett, urtikaria)
	Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Svært sjeldne	Parestesi, dysestesi, hypoestesi også kjent for å være assosiert med de underliggende hyperlipidemiske lidelsene
	Ikke kjent	Myasthenia gravis
Karsykdommer	Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent*	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Dyspepsi, magesmerter, kvalme
	Svært sjeldne	Pankreatitt
	Ikke kjent*	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Angioødem, ansiktsødem og andre hudreaksjoner (for eksempel eksem, dermatitt, bulløse eksantem)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne	Myalgi, muskelsvakhet, myopati
	Svært sjeldne	Rabdomyolyse, myositt, lupus erytematosus-lignende reaksjoner
	Ikke kjent	Immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent*	Erekttil dysfunksjon
Undersøkelser	Vanlige	Forhøyet blodkreatinfosfokinase, forhøyet blodtransaminase
Øyesykdommer	Ikke kjent	Okulær myasteni

* Basert på erfaring med fluvastatin etter markedsføring via spontanrapporter og tilfeller i litteraturen. Fordi reaksjoner blir rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å anslå frekvensen med sikkerhet og bivirkningen er derfor kategorisert som ikke kjent.

Følgende bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med enkelte statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert søvnløshet og mareritt
- Hukommelsestap
- Seksuell dysfunksjon
- Depresjon
- Diabetes mellitus: Frekvensen vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker $\geq 5,6$ mmol / L, BMI > 30 kg / m², økte triglyserider, hypertensjon i anamnesen)
- Tendinopati, av og til komplisert av seneruptur.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Sikkerhetsprofilen for fluvastatin hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, vurdert i 114 pasienter i alderen 9 til 17 år som ble behandlet i to open-label ikke-komparative kliniske studier, var lik den som ble observert hos voksne. I begge kliniske studiene ble ingen effekt observert på vekst og kjønnsmodning. Muligheten for å oppdage noen effekt av behandlingen i disse studiene på dette området var imidlertid lav.

Laboratoriefunn

Biokjemiske abnormiteter i leverfunksjonen er assosiert med HMG-CoA-reduktasehemmere og andre lipidsenkende legemidler. Basert på samlede analyser av kontrollerte kliniske studier, forekom bekreftede økninger av alaninaminotransferase- eller aspartataminotransferase-nivåer til mer enn 3 ganger øvre normal hos 0,2 % på fluvastatin-kapsler 20 mg / dag, 1,5 % til 1,8 % på fluvastatin-kapsler 40 mg / dag, 1,9 % på fluvastatindepottabletter 80 mg / dag og hos 2,7 % til 4,9 % på to ganger daglig fluvastatin-kapsler 40 mg. De fleste pasienter med disse unormale biokjemiske funnene var asymptomatiske. En markert stigning av CK til mer enn 5x ULN ble utviklet i et svært lite antall pasienter (0,3 til 1,0 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hittil har det vært begrenset erfaring med overdosering med fluvastatin. Det finnes ingen kjent behandling for overdose med fluvastatin. Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og støttende tiltak iverksettes etter behov. Leverfunksjonsprøver og CK-nivåer i serum bør overvåkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC kode: C10AA04

Fluvastatin, et helsyntetisk kolesterolsenkende middel, er en konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase, som er ansvarlig for å konvertere HMG-CoA til mevalonat, et forstadium til steroler, inkludert kolesterol. Fluvastatin utøver sin viktigste effekt i leveren og er i hovedsak ett rasemat av de to erytroenantiomere der den ene utøver den farmakologiske aktiviteten. Hemming av kolesterolbiosyntese reduserer kolesterolet i hepatiske celler, noe som stimulerer syntesen av LDL-reseptorer

og dermed øker opptaket av LDL-partikler. Det endelige resultatet av disse mekanismene er en reduksjon av konsentrasjonen av plasmakolesterol.

Fluvastatin reduserer total-C, LDL-C, Apo B og triglyserider, og øker HDL-kolesterol hos pasienter med hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi.

I 12 placebo-kontrollerte studier hos pasienter med type IIa eller IIb hyperlipoproteinaemia, ble fluvastatin-kapsler alene gitt til 1.621 pasienter i daglig doseringer på 20 mg, 40 mg og 80 mg (40 mg to ganger daglig) i minst 6 uker. I en 24-ukers analyse førte daglige doser på 20 mg, 40 mg og 80 mg til doserelaterte reduksjoner i total-C, LDL-C, Apo B og i triglyserider og økning i HDL-C (se tabell 2).

Fluvastatin 80 mg depottabletter ble gitt til over 800 pasienter i tre sentrale studier med 24 ukers aktiv behandlingsvarighet og sammenlignet med fluvastatin 40 mg kapsler én eller to ganger daglig. Gitt som en enkelt daglig dose på 80 mg, reduserte fluvastatin betraktelig total-C, LDL-C, triglyserider (TG) og Apo B (se tabell 2).

Terapeutisk respons blir godt etablert innen to uker, og maksimal effekt oppnås innen fire uker. Etter fire ukers behandling, var median reduksjon i LDL-C 38 % og i uke 24 (endepunkt) var median LDL-C reduksjon 35 %. Betydelige økninger i HDL-kolesterol ble også observert.

Tabell 2 Median prosentvis endring i lipidverdier fra baseline til uke 24
Placebo-kontrollerte studier (fluvastatin 20 mg og 40 mg kapsler) og aktiv kontroll-studier
(fluvastatin depottabletter)

	Total-C		TG		LDL-C		Apo-B		HDL-C	
Dose	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Alle pasienter										
fluvastatin 20 mg kapsler ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
fluvastatin 40 mg kapsler ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
fluvastatin 40 mg kapsler 2x daglig ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
fluvastatin 80 mg depottabletter ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Baseline TG ≥ 200 mg/dl										
fluvastatin 20 mg kapsler ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
fluvastatin 40 mg kapsler ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
fluvastatin 40 mg kapsler 2x daglig ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
fluvastatin 80 mg depottabletter ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Data for fluvastatin 20 mg og 40 mg kapsler fra 12 placebo-kontrollerte studier

² Data for fluvastatin depottabletter 80 mg fra tre 24 ukers kontrollerte studier

I Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCA) ble effekten av fluvastatin på koronar aterosklerose vurdert ved kvantitativ koronar angiografi hos mannlige og kvinnelige pasienter (35 til 75 år gamle) med koronarsykdom og LDL-C nivå på 3,0 til 4,9 mmol / l (115-190 mg / dl). I denne randomiserte, dobbelt-blinde, kontrollerte kliniske studien ble 429 pasienter behandlet med enten fluvastatin 40 mg / dag eller placebo. Kvantitative koronare angiogrammer ble vurdert ved baseline og etter 2,5 år med behandling, og var evaluerbare hos 340 av 429 pasienter. Fluvastatin-

behandling bremsset utviklingen av koronar aterosklerose-lesjoner med 0,072 mm (95 % konfidensintervall for behandlingsavvik fra -0,1222 til -0,022 mm) over 2,5 år, målt ved endringen i minimum lumendiameter (fluvastatin -0,028 mm mot placebo -0,100 mm). Ingen direkte sammenheng mellom de angiografiske funn og risiko for kardiovaskulære hendelser er påvist.

I Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), ble effekten av fluvastatin på alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE, dvs. hjertedød, ikke-dødelig hjerteinfarkt og koronar revaskularisering) undersøkt hos pasienter med koronar hjertesykdom som hadde første vellykkede perkutane koronare inngrep. Studien inkluderte mannlige og kvinnelige pasienter (18 til 80 år) og med baseline total-C nivåer som spente fra 3,5 til 7,0 mmol / l (135-270 mg / dl).

I denne randomiserte, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte studien, reduserte fluvastatin (n = 844), gitt som 80 mg daglig i 4 år, betydelig risikoen for den første MACE med 22 % (p = 0,013) sammenlignet med placebo (n=833).

Det primære endepunktet for MACE skjedde hos 21,4 % av pasientene som ble behandlet med fluvastatin mot 26,7 % av pasientene behandlet med placebo (absolutt risikoforskjell: 5,2 %; 95 % KI: 1,1 til 9,3). Disse gunstige effektene var særlig bemerkelsesverdige hos pasienter med diabetes mellitus og hos pasienter med multipel karsykdom.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Sikkerheten og effekten av fluvastatin kapsler og fluvastatin depottabletter hos barn og ungdom i alderen 9-16 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi har blitt evaluert i 2 åpne, ukontrollerte kliniske studier med 2 års varighet. 114 pasienter (66 gutter og 48 jenter) ble behandlet med fluvastatin gitt enten som fluvastatin kapsler (20 mg / dag til 40 mg to ganger daglig) eller fluvastatin 80 mg depottabletter en gang daglig ved hjelp av et dose-titreringsregime basert på LDL-C respons.

Den første studien omfattet 29 pre-pubertale gutter, 9-12 år, som hadde et LDL-nivå >90. persentil for alderen og en forelder med primær hyperkolesterolemi og enten en familiehistorie med prematur iskemisk hjertesykdom eller sene-xantomaer. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 226 mg / dl tilsvarende 5,8 mmol / l (område: 137-354 mg / dl tilsvarende 3,6-9,2 mmol / l). Alle pasientene ble startet på fluvastatin kapsler 20 mg daglig med dosejusteringer hver 6. uke til 40 mg daglig, deretter 80 mg daglig (40 mg 2x daglig) for å oppnå et LDL-C mål på 96,7 til 123,7 mg / dl (2,5 mmol / l til 3,2 mmol / l).

Den andre studien omfattet 85 mannlige og kvinnelige pasienter, 10 til 16 år, som hadde LDL-C > 190 mg / dl (tilsvarende 4,9 mmol / l) eller LDL-C > 160 mg / dl (tilsvarende 4,1 mmol / l) og en eller flere risikofaktorer for koronare hjertesykdom, eller LDL-C > 160 mg / dl (tilsvarende 4,1 mmol / l) og en påvist LDL-reseptor-defekt. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 225 mg / dl tilsvarende 5,8 mmol / l (område: 148-343 mg / dl tilsvarende 3,8-8,9 mmol / l). Alle pasientene ble startet på fluvastatin kapsler 20 mg daglig med dosejusteringer hver 6. uke til 40 mg daglig, deretter 80 mg daglig (fluvastatin 80 mg depottablett) for å oppnå et LDL-C mål på < 130 mg / dl (3,4 mmol / l). 70 pasienter var pubertale eller postpubertale (n = 69 evaluert for effekt).

I den første studien (hos prepubertale gutter), reduserte daglige doser med fluvastatin 20 til 80 mg plasmanivåene for total-C og LDL-C med henholdsvis 21 % og 27 %. Oppnådd gjennomsnittlig LDL-C var 161 mg / dl tilsvarende 4,2 mmol / l (område: 74 - 336 mg / dl tilsvarende 1,9 - 8,7 mmol / l). I den andre studien (hos pubertale og postpubertale jenter og gutter), reduserte daglige doser med fluvastatin 20 til 80 mg plasmanivåene for total-C og LDL-C med henholdsvis 22 % og 28 %. Oppnådd gjennomsnittlig LDL-C var 159 mg / dl tilsvarende 4,1 mmol / l (område: 90 - 295 mg / dl tilsvarende 2,3 - 7,6 mmol / l).

De fleste av pasientene i begge studiene (83 % i den første studien og 89 % i den andre studien) ble titrert til maksimal daglig dose på 80 mg. Ved studiens endepunkt, oppnådde 26-30 % av pasientene i begge studiene det ønskede LDL-C målet <130 mg / dL (3,4 mmol / l).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluvastatin absorberes raskt og fullstendig (98 %) etter oral administrering av en oppløsning hos fastende frivillige. Etter oral administrasjon av fluvastatin depottabletter, og sammenlignet med kapslene, er absorpsjonshastigheten av fluvastatin nesten 60 % langsommere, mens gjennomsnittlig tid i sirkulasjonen for fluvastatin økes med ca. 4 timer. Etter matinntak, blir stoffet absorbert med redusert hastighet.

Distribusjon

Fluvastatin utøver sin viktigste effekt i leveren, som også er det viktigste organet for metabolismen. Den absolutte biotilgjengeligheten vurdert ut fra systemiske blodkonsentrasjoner er 24 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/f) for legemidlet er 330 liter. Mer enn 98 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner, og denne bindingen påvirkes ikke av konsentrasjonen av fluvastatin, heller ikke av warfarin, salisylsyre eller glibenklamid (glyburid).

Biotransformasjon

Fluvastatin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Hovedkomponentene som sirkulerer i blodet er fluvastatin og den farmakologisk inaktive N-desisopropyl-propionsyremetabolitten. De hydroksylerte metabolittene er farmakologisk aktive, men sirkulerer ikke systemisk. Det finnes flere alternative cytokrom P450 (CYP450) veier for biotransformasjon av fluvastatin og derfor er fluvastatin-metabolismen relativt ufølsom overfor CYP450-hemming.

Fluvastatin hemmer bare metabolismen av forbindelser som metaboliseres av CYP2C9. Til tross for potensialet som derfor finnes for kompetitiv interaksjon mellom fluvastatin og forbindelser som er CYP2C9-substrater, som diklofenak, fenytoin, tolbutamid og warfarin, tyder kliniske data på at en slik interaksjon er lite sannsynlig.

Eliminasjon

Etter administrering av 3H-fluvastatin hos friske frivillige, er utskillelse av radioaktivitet rundt 6 % i urin og 93 % i fæces, og fluvastatin står for mindre enn 2 % av den totale radioaktiviteten som utskilles. Plasmaclearance (CL / f) for fluvastatin hos mennesket er beregnet å være $1,8 \pm 0,8$ L/min. Steady-state plasmakonsentrasjoner viser ingen tegn til akkumulering av fluvastatin etter administrasjon av 80 mg daglig.

Etter peroral administrasjon av 40 mg fluvastatin, er terminal disposisjonshalveringstid for fluvastatin $2,3 \pm 0,9$ hours.

Pasientegenskaper

Plasmakonsentrasjoner for fluvastatin varierer ikke som en funksjon av alder eller kjønn i den generelle befolkningen. Imidlertid ble forbedret behandlingsrespons observert hos kvinner og hos eldre mennesker. Ettersom fluvastatin hovedsakelig elimineres via gallen og er gjenstand for betydelig presystemisk metabolisme, finnes det potensiale for akkumulering av legemidlet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Det foreligger ikke farmakokinetiske data hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De konvensjonelle studiene, herunder sikkerhet, gentoksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, karsinogenitet og toksisitet i reproduksjonsstudier tyder ikke på annen risiko for pasienten enn det som er forventet som følge av den farmakologiske virkningsmekanismen. Det ble identifisert en rekke endringer i toksisitetsstudier som er felles for HMG-CoA-reduktasehemmere. Basert på kliniske observasjoner, er leverfunksjonstester allerede anbefalt (se pkt. 4.4). Videre toksisitet som ble sett hos dyr var enten ikke relevant for menneskelig bruk eller har oppstått ved eksponeringsnivåer som var mye høyere enn maksimal human eksponering at det indikerer liten klinisk betydning. Til tross for teoretiske vurderinger vedrørende rollen kolesterol spiller i fosterutviklingen, tydet ikke dyrestudier på ett embryotoksisk og teratogent potensiale for fluvastatin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Kaliumhydrogenkarbonat
Povidon K-30
Hydroksypropylcellulose
Hypromellose K 100
Hypromellose K 4M
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-Al-PVC/Al blisterpakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8435

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.07.2012 / 01.08.2016

10. OPPDATERINGSDATO

06.04.2023