

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lescol Depot 80 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: fluvastatiini (fluvastatiinatriumina)

Yksi depottabletti sisältää 84,24 mg fluvastatiinatriumia, mikä vastaa 80 mg fluvastatiinia vapaana happona.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Keltainen, pyöreä, hiukan kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 10 mm. Tabletin toisella puolella on painatus "LE".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Dyslipidemia

Ruokavalion ohella primaarisessa hyperkolesterolemiassa tai sekamuotoisessa dyslipidemiassa aikuisilla, kun hoitovaste ruokavalioon ja muihin, ei-lääkkeellisiin hoitovaihtoehtoihin (esim. liikunta, laihduttaminen) yksinään ei ole riittävä.

##### Sepelvaltimotaudin sekundaaripreventio

Vakavien kardiovaskulaaritapahtumien sekundaaripreventio aikuisilla sepelvaltimotautipotilailla pallolaajennuksen jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

##### Dyslipidemia

Potilaiden on ennen Lescol Depot -hoidon aloittamista noudatettava normaalia kolesteroliarvoja alentavaa ruokavaliota, jota on jatkettava myös hoidon aikana.

Aloitus- ja ylläpitoannokset on määritettävä yksilöllisesti lähtötilanteen LDL-kolesterolipitoisuuden ja hoitotavoitteen mukaan.

Suosittelut annokset ovat välillä 20 mg-80 mg päivässä. Niillä potilailla, joilla LDL-kolesterolin alentamistavoite on < 25 %, voidaan käyttää aloitusannosta 20 mg fluvastatiinia iltaisin. Potilaille, joiden hoitotavoitteena on LDL-kolesterolipitoisuuden pienentyminen  $\geq$  25 %:lla, suositeltu aloitusannos on 40 mg fluvastatiinia iltaisin. Annosta voidaan suurentaa siten, että enimmäisannos on 80 mg fluvastatiinia päivässä, joka otetaan joko kerta-annoksena mihin tahansa aikaan päivästä (yksi

Lescol Depot 80 mg depottabletti) tai yhtenä 40 mg fluvastatiiniannoksena kaksi kertaa päivässä (yksi annos aamuisin, yksi annos iltaisin).

Suurin lipidipitoisuutta pienentävä vaikutus saavutetaan kullakin annoksella 4 viikon kuluessa. Annosmuutosten välin on oltava 4 viikkoa tai enemmän.

#### Sekundaaripreventio sepelvaltimotaudissa

Sepelvaltimotautia sairastaville potilaille pallolaajennuksen jälkeen sopiva vuorokausiannos on 80 mg.

Lescol Depot on tehokas monoterapiana. Kun Lescol Depot -valmistetta käytetään yhdessä kolestyramiinin tai muiden resiniin kanssa, valmiste on annettava vähintään 4 tuntia resiniin jälkeen, jotta vältetään lääkeaineen resiniin sitoutumisesta aiheutuvat merkittävät yhteisvaikutukset. Tapauksissa, joissa yhteiskäyttö fibraatin tai niasiinin kanssa on tarpeen, on yhdistelmähoidon hyödyt ja haitat punnittava huolellisesti (käyttö yhdessä fibraattien tai niasiinin kanssa, ks. kohta 4.5).

#### Pediatriset potilaat

##### Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Ennen kuin fluvastatiinihoito aloitetaan vähintään 9-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, potilaan on aloitettava kolesteroliarvoja alentava ruokavalio, jota on jatkettava hoidon aikana.

Suosittelun aloitusannos on 20 mg fluvastatiinia. Annosmuutokset on tehtävä 6 viikon välein. Annostus määritellään yksilöllisesti LDL-kolesterolipitoisuuden ja suositellun hoitotavoitteen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 80 mg, joko 40 mg fluvastatiinia kapseleina kahdesti vuorokaudessa tai yksi Lescol Depot 80 mg depottabletti kerran päivässä.

Fluvastatiinin käyttöä yhdistelmänä nikotiinihapon, kolestyramiinin tai fibraattien kanssa ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

Lescol Depot -valmistetta on tutkittu ainoastaan  $\geq 9$ -vuotiailla, heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsilla.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Lescol Depot eliminoituu maksan kautta, ja vain alle 6 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan.

Fluvastatiinin farmakokinetiikka ei muutu, jos potilaalla on lievä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Tämän potilasryhmän annostusta ei siksi tarvitse muuttaa, mutta koska  $> 40$  mg päivässä annoksista on vain rajoitetusti kokemusta, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ( $\text{CrCL} < 0,5$  ml/s tai 30 ml/min), tulee näillä annoksilla aloitettaessa noudattaa varovaisuutta.

#### Maksan vajaatoiminta

Lescol Depot -valmisteen käyttö on vasta-aiheista aktiivista maksasairautta sairastaville, tai jos potilaan seerumin transaminaasipitoisuudet ovat kohonneet selittämättömästi ja pitkäaikaisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Iäkkäät

Tämän potilasryhmän annostusta ei tarvitse muuttaa.

#### Antotapa

Lescol Depot -tabletit voi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan, ja ne on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Lescol Depot on vasta-aiheista potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä fluvastatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- joilla on aktiivinen maksasairaus tai seerumin transaminaasipitoisuudet ovat kohonneet selittämättömästi ja pitkäaikaisesti (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).
- raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Maksan toiminta

Joillakin statiineilla, Lescol Depot mukaan lukien, on markkinoille tulon jälkeen raportoitu sekä fataaleja että ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia. Vaikka syy-seuraussuhdetta Lescol Depot -hoitoon ei ole todettu, potilaita on kehotettava kertomaan kaikista mahdollisista merkeistä tai oireista, jotka viittaavat maksan vajaatoimintaan (esim. pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, keltaisuus, heikentynyt aivotoiminta, mustelma- tai verenvuotoherkkyys), ja hoidon lopettamista on harkittava. Kuten muidenkin lipidipitoisuutta pienentävien lääkeaineiden käytön yhteydessä, maksan toimintakokeet suositellaan tehtäväksi ennen hoidon aloittamista ja 12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja kaikille potilaille säännöllisesti tämän jälkeen. Jos aspartaattiaminotransferaasi- tai alaniiniaminotransferaasiarvot nousevat yli kolminkertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden ja pysyvät pitkään koholla, hoito on keskeytettävä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on todettu lääkeaineeseen mahdollisesti liittyvää hepatiittia, joka korjautui hoidon lopettamisen jälkeen.

Lescol Depot -hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos sitä annetaan aiemmin maksasairautta sairastaneelle tai runsaasti alkoholia käyttäneelle potilaalle.

##### Luustolihakset

Fluvastatiinin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin myopatiaa. Myosiittia ja rabdomyolyysia on raportoitu hyvin harvoin. Jos potilaalla on selittämättömiä hajanaisia lihaskipuja, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta ja/tai kreatiiniakinaasiarvojen (CK) huomattavaa suurenemista, myopatian, myosiitin tai rabdomyolyysin mahdollisuus on otettava huomioon. Potilaita on siksi kehotettava ilmoittamaan heti selittämättömästä lihaskivusta, lihasten arkuudesta tai lihasheikkoudesta, etenkin jos siihen liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiiniakinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

##### Yhteisvaikutus fusidiinihapon kanssa

Lescol Depot -valmistetta ei tule annostella yhdessä systeemisten fusidiinihappoformulaatioiden kanssa, eikä 7 päivän kuluessa fusidiinihappohoidon päättymisestä. Potilailla, joiden kohdalla fusidiinihapon systeemisen käytön katsotaan olevan välttämätöntä, tulee statiinihoito lopettaa fusidiinihappohoidon ajaksi. Fusidiinihappoa ja statiineja samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu rabdomyolyysitapauksia (sisältäen joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he kokevat heikkoutta, kipua tai arkuutta lihaksissa.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeuksellisissa tilanteissa, joissa systeemistä fusidiinihappohoitoa on jatkettava pitkään, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, Lescol Depot -valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäyttöä tulee harkita vain tapauskohtaisesti ja tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa.

##### Kreatiiniakinaasimääritys

Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että plasman kokonaiskreatiiniakinaasipitoisuuden tai muiden lihasentsyymipitoisuuksien rutiiniluonteinen seuranta olisi tarpeen, jos potilaalla ei esiinny oireita statiinien käytön aikana. Jos kreatiiniakinaasipitoisuus on määritettävä, sitä ei saa tehdä voimakkaan

fyysisen rasituksen jälkeen eikä silloin, jos potilaalla on muita todennäköisiä syitä kreatiiniinikinaasipitoisuuden nousuun, koska arvojen tulkinta on tällöin vaikeaa.

### Ennen hoitoa

Kuten kaikkien statiinien yhteydessä, lääkärin on noudatettava varovaisuutta fluvastatiinin määräämisessä, jos potilaalla on rbdomyolyysille ja sen komplikaatioille altistavia tekijöitä.

Kreatiiniinikinaasipitoisuus on määritettävä seuraavissa tilanteissa ennen fluvastatiinihoidon aloittamista:

- munuaisten vajaatoiminta
- hypotyreoosi
- potilaalla tai suvussa aiemmin esiintyneet perinnölliset lihassairaudet
- aiemmin esiintynyt lihastoksisuus statiinien tai fibraattien käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö
- sepsis
- matala verenpaine
- voimakkaan lihasharjoituksen jälkeen
- merkittävä kirurginen toimenpide
- vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttien häiriö
- iäkkäillä (yli 70-vuotiailla) tällaisten määritysten tarpeellisuutta on harkittava sen mukaan, onko potilaalla muita rbdomyolyysille altistavia tekijöitä.

Hoidon riskejä on tällaisessa tilanteessa punnittava siitä mahdollisesti saatavien hyötyjen suhteen, ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan. Jos kreatiiniinikinaasipitoisuus on lähtötilanteessa huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden), pitoisuus on määritettävä uudelleen 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi. Jos hoidon aloittamista edeltävät kreatiiniinikinaasiarvot ovat edelleen huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden), hoitoa ei saa aloittaa.

### Hoidon aikana

Jos potilaille ilmaantuu lihasoireita, kuten kipua, heikkoutta tai kouristelua, fluvastatiinihoidon aikana, potilaan kreatiiniinikinaasipitoisuus on määritettävä. Hoito on lopetettava, jos pitoisuuksien todetaan olevan huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden).

Jos lihasoireet ovat vaikea-asteisia ja aiheuttavat haittaa päivittäin, vaikka kohonneet kreatiiniinikinaasipitoisuudet olisivat  $\leq$  5-kertaiset viitearvojen ylärajaan nähden, hoidon keskeyttämistä on harkittava.

Jos oireet häviävät ja kreatiiniinikinaasiarvot korjautuvat normaaleiksi, fluvastatiinihoidon tai muun statiinihoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita, jos käytetään pienempää annostusta ja potilaan tilaa seurataan tarkoin.

Myopatian riskin on raportoitu olevan suurentunut potilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia lääkkeitä (kuten siklosporiniä), fibraatteja, nikotiinihappoa tai erytromysiiniä yhdessä muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Myopatiaa on raportoitu yksittäisinä tapauksina myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa, kun fluvastatiinin kanssa on annettu samanaikaisesti siklosporiniä tai kolkisiineja. Lescol Depot -valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita tällaisia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisina tapauksina interstitiaalista keuhkosairautta; etenkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voi ilmetä hengenahdistusta, kuivaa yskää ja yleiskunnon heikentymistä (väsymys, laihtuminen ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, on statiinihoito keskeytettävä.

### Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän

vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

#### Myasthenia gravis tai silmämyastenia

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyasteniaa (ks. kohta 4.8). Lescol Depot -hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

#### Pediatriset potilaat

##### Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla pidempään kuin kahden vuoden ajan. Pitkääaikaishoidon vaikutuksista fyysiseen, henkiseen ja seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa. Lapsuusaikaisen Lescol Depot -hoidon pitkäaikaistehoa sairastavuuteen ja kuolleisuuteen aikuisiässä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1).

Fluvastatiinia on tutkittu vain vähintään 9-vuotiailla lapsilla, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia (ks. lisätietoja kohdasta 5.1). Koska lapsista ennen murrosikää on hyvin vähän tietoa, hoidon mahdollisia riskejä ja hyötyjä on punnittava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

#### Homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin käytöstä potilaille, joilla on hyvin harvinainen homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, ei ole tietoa.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Fibraatit ja niasiini*

Fluvastatiinin samanaikainen anto betsafibraatin, gemfibrotsiilin, siprofibraatin tai niasiinin (nikotiinihapon) kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi fluvastatiinin tai muiden lipidipitoisuutta pienentävien lääkeaineiden hyötyosuuteen. Koska myopatian ja/tai rabdomyolyyysin riskin on havaittu suurentuneen HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä, on yhdistelmähoidon hyödyt ja haitat punnittava tarkoin, ja näiden lääkeyhdistelmien käytössä ehdottomasti noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Kolkisiinit*

Lihastoksisuutta, kuten lihaskipua, lihasten heikkoutta ja rabdomyolyyssia, on raportoitu yksittäistapauksina kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Samanaikaisen hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti, ja näiden yhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Siklosporiini*

Munuaissirteiden saaneilla potilailla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että fluvastatiinin (annokseen 40 mg/vrk saakka) hyötyosuus ei suurene kliinisesti merkittävästi potilailla, jotka saavat siklosporiinia stabiililla annoksella. Tulokset toisesta tutkimuksesta, jossa Lescol Depot tabletteja (80 mg fluvastatiinidepottabletteja) annettiin munuaissirteiden saaneille potilaille, jotka saivat siklosporiinia stabiililla annoksella, osoittivat altistuksen (AUC) fluvastatiinille sekä fluvastatiinin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) suurentuneen kaksinkertaiseksi verrattuna terveiltä tutkimushenkilöiltä aiemmin kerättyihin tietoihin. Vaikka tämä fluvastatiinipitoisuuden suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävä, on yhdistelmän käytössä noudatettava varovaisuutta. Fluvastatiinin aloitus- ja ylläpitoannosten tulee olla mahdollisimman pieniä, kun lääkettä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa.

Lescol Depot tabletit (80 mg fluvastatiinidepottabletit) eivät vaikuttaneet siklosporiinin hyötyosuuteen, kun näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti.

#### *Varfariini ja muut kumariinijohdannaiset*

Terveillä vapaaehtoisilla fluvastatiinin ja varfariinin (kerta-annos) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut haitallisesti varfariinin plasmapitoisuuksiin eikä protrombiiniaikaan verrattuna varfariinin käyttöön yksinään.

Verenvuotoa ja/tai protrombiiniajan pitenemistä on kuitenkin raportoitu yksittäisinä, hyvin harvinaisina tapauksina fluvastatiinia käyttävillä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia. Jos potilas saa varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia, suositellaan protrombiiniajan seuraamista, kun fluvastatiinihoito aloitetaan, lopetetaan tai sen annostusta muutetaan.

#### *Rifampisiini*

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille, jotka olivat saaneet rifampisiinia, fluvastatiinin hyötyosuus pieneni noin 50 %. Vaikka tällä hetkellä ei ole kliinistä näyttöä siitä, että fluvastatiinin lipidipitoisuuksia pienentävä teho muuttuisi, saattaa pitkäkestoista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoito) saavien potilaiden fluvastatiiniannosta olla syytä muuttaa asianmukaisesti, jotta lipidipitoisuus pienenesi riittävästi.

#### *Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet*

Insuliinista riippumattoman (tyypin 2) diabeteksen hoitoon suun kautta otettavia sulfonyyliureoita (glibenklamidi (glyburidi), tolbutamidi) saavilla potilailla fluvastatiinin lisääminen ei johda kliinisesti merkittäviin sokeritasapainon muutoksiin. Fluvastatiinin antaminen (40 mg kaksi kertaa päivässä 14 päivän ajan) glibenklamidihoitoa saaville, tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille (n = 32) suurensi glibenklamidin keskimääräistä huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 50 %, altistusta (AUC) noin 69 %, ja pidensi glibenklamidin keskimääräistä puoliintumisaikaa noin 121 %. Glibenklamidi (5 - 20 mg vuorokaudessa) suurensi fluvastatiinin keskimääräistä huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) noin 44 % ja altistusta (AUC) noin 51 %. Tässä tutkimuksessa ei esiintynyt glukoosi-, insuliini- ja C-peptidipitoisuuksien muutoksia. Samanaikaista glibenklamidi- (glyburidi-) ja fluvastatiinihoitoa saavien potilaiden asianmukaista seuranta on kuitenkin jatkettava, kun fluvastatiiniannos suurennetaan 80 mg:aan vuorokaudessa.

#### *Sappihappoja sitovat lääkeaineet*

Fluvastatiiniannos voidaan ottaa, kun resiinin (esim. kolestyramiinin) ottamisesta on kulunut vähintään 4 tuntia, jotta voidaan välttää resiinin lääkeaineeseen sitoutumisesta aiheutuvat merkittävät yhteisvaikutukset.

#### *Flukonatsoli*

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille, jotka olivat saaneet flukonatsolia (CYP 2C9:n estäjä), suureni fluvastatiinialtistus noin 84 % ja fluvastatiinin huippupitoisuus noin 44 %. Vaikka kliinistä viitettä fluvastatiinin turvallisuusprofiilin muuttumisesta ei havaittu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet flukonatsolia 4 päivän ajan, on fluvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta.

#### *Histamiini- $H_2$ -reseptorin salpaajat ja protonipumpun estäjät*

Fluvastatiinin ja simetidiinin, ranitidiinin tai omepratsolin samanaikainen käyttö johtaa fluvastatiinin hyötyosuuden lisääntymiseen, millä ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

#### *Fenytoiini*

Fluvastatiinin samanaikaisesta käytöstä fenytoiinin farmakokinetiikkaan aiheutuvat muutokset ovat suhteellisen pieniä eikä niillä ole kliinistä merkitystä. Plasman fenytoiinipitoisuuksien tavanomainen seuranta on näin ollen riittävä, kun fenytoiinia käytetään samanaikaisesti fluvastatiinin kanssa.

#### *Sydän- ja verisuonilääkkeet*

Fluvastatiinin ja propranololin, digoksiinin, losartaanin, klopidogreelin tai amlodipiinin samanaikaisessa käytössä esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun

fluvastatiinia annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa, erityinen seuranta tai annosmuutokset eivät farmakokineettisten tietojen perusteella ole tarpeen.

#### *Itrakonatsoli ja erytromysiini*

Fluvastatiinin samanaikainen anto voimakkaiden sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjien itrakonatsolin ja erytromysiinin kanssa vaikutti hyvin vähän fluvastatiinin hyötyosuuteen. Kun otetaan huomioon tämän entsyymien vähäinen osallistuminen fluvastatiinin metaboliaan, muiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin, siklosporiinin) vaikutuksen fluvastatiinin hyötyosuuteen odotetaan olevan epätodennäköinen.

#### *Fusidiinihappo*

Samanaikainen systeemisen fusidiinihapon ja statiinien käyttö saattaa suurentaa myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyisin, riskiä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen, vai molemmat) on toistaiseksi tuntematon. Rabdomyolyyysitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu potilailla jotka ovat saaneet tätä yhdistelmää.

Jos potilaan hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätöntä, Lescol Depot -hoito tulisi keskeyttää fusidiinihappohoidon ajaksi. **Kats o myös kohta 4.4.**

#### *Greippimehu*

Koska fluvastatiinilla ei ole yhteisvaikutuksia muiden CYP3A4:n substraattien kanssa, sillä ei oleteta esiintyvän yhteisvaikutuksia greippimehun kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Jos potilas tulee raskaaksi Lescol Depot -hoidon aikana, hoito on lopetettava.

### Raskaus

Tietoa fluvastatiinin käytöstä raskauden aikana on vain rajoitetusti.

Koska HMG-CoA-reduktaasin estäjät vähentävät kolesterolin ja mahdollisesti muiden biologisesti aktiivisten kolesterolin johdannaisten synteesiä, ne saattavat raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Lescol Depot -hoito on siksi vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Prekliinisten tutkimustietojen perusteella fluvastatiinin oletetaan erittyvän äidinmaitoon. Tietoa fluvastatiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväisikäiseen lapseen on vain rajoitetusti.

Lescol Depot -hoito on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa vaikutusta koiraan tai naaraan hedelmällisyyteen ei havaittu.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat lievät ruuansulatuskanavan oireet, unettomuus ja päänsärky.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on listattu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on listattu esiintymistiheyden mukaan niin, että yleisin on

ensimmäisenä. Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet perustuvat seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

|   |   |
|---|---|
| <b>Veri ja imukudos</b>                         |   |
| Hyvin harvinainen:                              | Trombosytopenia   |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>                       |   |
| Harvinainen                                     | Yliherkkyysoireet (ihottuma, urtikaria)   |
| Hyvin harvinainen:                              | Anafylaktinen reaktio   |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>                       |   |
| Yleinen:  | Unettomuus  |
| <b>Hermosto</b>                                 |   |
| Yleinen:  | Päänsärky   |
| Hyvin harvinainen:                              | Parestesia, dysestesia, hypestesia, jonka tiedetään liittyvän myös perussairautena esiintyvään hyperlipidemiaan |
| Tuntematon*:                                    | Myasthenia gravis   |
| <b>Silmät</b>                                   |   |
| Tuntematon*:                                    | Silmämyastenia  |
| <b>Verisuonisto</b>                             |   |
| Hyvin harvinainen:                              | Vaskuliitti   |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |   |
| Tuntematon*:                                    | Interstitiaalinen keuhkosairaus   |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |   |
| Yleinen:  | Pahoinvointi, vatsakipu, dyspepsia  |
| Hyvin harvinainen:                              | Haimatulehdus   |
| Tuntematon*:                                    | Ripuli  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |   |
| Hyvin harvinainen:                              | Hepatiitti  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                 |   |
| Hyvin harvinainen:                              | Angioedeema, kasvojen turvotus, muut ihoreaktiot (esim. ekseema, dermatiitti, rakkulainen eksanteema)           |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>            |   |
| Harvinainen:                                    | Lihaskipu, lihasten heikkous, myopatia  |
| Hyvin harvinainen:                              | Rabdomyolyyysi, lupus-tyyppinen oireyhtymä, myosiitti   |
| Tuntematon:                                     | Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)  |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                |   |
| Tuntematon*:                                    | Erektiohäiriö   |
| <b>Tutkimukset</b>                              |   |
| Yleinen:  | Veren kreatiinifosfokinaasitason nousu, veren transaminaasitason nousu  |

\*Perustuu Lescolin (fluvastatiini) markkinoille tulon jälkeisiin spontaaniraportteihin ja kirjallisuuteen. Koska nämä ovat vapaaehtoisia raportteja populaatiosta, jonka tarkkaa kokoa ei tiedetä, esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti arvioida, joten se on luokiteltu tuntemattomaksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joillakin statiineilla:

- unihäiriöt; mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet
- muistinmenetykset
- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoglukoositaso  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).
- tendinopatia; toisinaan komplikaationa jänteen repeytyminen

Pediatriset potilaat



### Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin turvallisuutta lapsille ja nuorille, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, arvioitiin kahdessa avoimessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa 114 iältään 9-17-vuotiaalla potilaalla, ja sen todettiin olevan samankaltainen kuin aikuisilla. Kummassakaan kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia kasvuun ja seksuaaliseen kypsyymiseen. Tutkimusten kyky havaita hoidon tällaisia vaikutuksia oli kuitenkin vähäinen.

### Laboratoriolöydökset

Maksan toiminnan biokemialliset poikkeavuudet ovat liittyneet HMG-CoA-reduktaasin estäjiin ja muihin lipidipitoisuutta pienentäviin lääkeaineisiin. Kontrolloituja kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit vahvistivat alaniiniaminotransferaasi- tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksien suurentuneen yli kolminkertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden 0,2 %:lla fluvastatiinikapseleita 20 mg/vrk saaneista, 1,5–1,8 %:lla fluvastatiinikapseleita 40 mg/vrk saaneista, 1,9 %:lla Lescol Depot -depottabletteja 80 mg/vrk saaneista ja 2,7–4,9 %:lla fluvastatiinikapseleita 40 mg:n annoksina kaksi kertaa päivässä saaneista. Suurin osa potilaista, joilla tällaisia biokemiallisia löydöksiä todettiin, oli oireettomia. Hyvin pienelle potilasjoukolla (0,3–1,0 %:lle) kehittyi huomattavaa kreatiiniinikinaasipitoisuuden suurenemista (yli viisinkertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kokemusta fluvastatiinin yliannostuksesta on tällä hetkellä vähän. Lescol Depot -yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen yhteydessä potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja hänelle on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito tarpeen mukaan. Maksan toimintakokeita ja seerumin kreatiiniinikinaasipitoisuuksia on seurattava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10A A04.

Fluvastatiini on täysin synteettinen seerumin kolesterolipitoisuutta alentava lääkeaine, joka estää kompetitiivisesti HMG-CoA-reduktaasia. HMG-CoA-reduktaasi katalysoi HMG-CoA:n muuttumista mevalonihapoksi. Mevalonihappo on sterolien, myös kolesterolin, esiaste. Fluvastatiinin pääasiallinen vaikutus kohdistuu maksaan, ja se on pääasiassa kahden erytroenantiomeerin rasemaatti. Toinen näistä erytroenantiomeereista on farmakologisesti aktiivinen. Kolesterolin biosynteesin estäminen alentaa kolesterolipitoisuutta maksasoluissa, mikä lisää LDL-reseptorien määrää ja siten LDL-hiukkasten soluunottoa. Tämän mekanismin lopullinen tulos on plasman kolesterolipitoisuuden aleneminen.

Lescol Depot pienentää hyperkolesterolemiata ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavien kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, apolipoproteiini B:n pitoisuutta ja triglyseridipitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta.

Tyyppin Iia tai Iib hyperlipoproteinemiaa sairastavilla potilailla tehdyissä 12 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa Lescol (fluvastatiini) kapseleita annettiin yksinään 1621 potilaalle vuorokausiannoksina 20 mg, 40 mg ja 80 mg (40 mg kaksi kertaa päivässä) vähintään 6 viikon ajan. 24 viikon analyysissä vuorokausiannokset 20 mg, 40 mg ja 80 mg saivat aikaan annosriippuvaisen kokonaiskolesterolipitoisuuden, LDL-kolesterolipitoisuuden, apolipoproteiini B:n pitoisuuden ja triglyseridipitoisuuden alenemisen sekä HDL-kolesterolipitoisuuden suurenemisen (ks. taulukko 2).

Lescol Depot (80 mg fluvastatiinidepottabletti) tabletteja annettiin kolmessa pivotaalitutkimuksessa yli 800 potilaalle 24 viikkoa kestäneen aktiivisen hoidon ajan ja sitä verrattiin Lescol (fluvastatiinikapseli)-hoitoon annoksella 40 mg kerran tai kaksi kertaa päivässä. Lescol Depot tablettien vuorokausiannos 80 mg kerran päivässä annettuna alensi kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, triglyseridipitoisuutta ja apolipoproteiini B:n pitoisuutta merkittävästi (ks. taulukko 2).

Hoitovaste oli vakiintunut hyvin kahden viikon kuluessa, ja suurin vaste saavutettiin neljän viikon kuluessa. Neljän viikon hoidon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuuden alenemisen mediaani oli 38 % ja viikolla 24 (päätetapahtuma) LDL-kolesterolipitoisuuden alenemisen mediaani oli 35 %. HDL-kolesterolin oli myös havaittu suurentuneen merkittävästi.

## Taulukko 2 Lipidiparametrien prosentuaalisen muutoksen (lähtötilanteesta viikkoon 24) mediaani

### Lumelääkekontrolloidut tutkimukset (fluvastatiini 20 mg ja 40 mg kapselit) ja aktiivisella vertailuaineella kontrolloidut tutkimukset (Lescol Depot)

| Annos   | Kokonaiskolesteroli |     | Triglyseridi (TG) |     | LDL-kolesteroli |     | Apolipoproteiini B |     | HDL-kolesteroli |     |
|---|---------------------|-----|-------------------|-----|-----------------|-----|--------------------|-----|-----------------|-----|
|   | N                   | % Δ | N                 | % Δ | N               | % Δ | N                  | % Δ | N               | % Δ |
| <b>Kaikki potilaat</b>  |                     |     |                   |     |                 |     |                    |     |                 |     |
| fluvastatiini 20 mg kapselit <sup>1</sup>                       | 747                 | -17 | 747               | -12 | 747             | -22 | 114                | -19 | 747             | +3  |
| fluvastatiini 40 mg kapselit <sup>1</sup>                       | 748                 | -19 | 748               | -14 | 748             | -25 | 125                | -18 | 748             | +4  |
| fluvastatiini 40 mg kapselit kaksi kertaa päivässä <sup>1</sup> | 257                 | -27 | 257               | -18 | 257             | -36 | 232                | -28 | 257             | +6  |
| Lescol Depot 80 mg <sup>2</sup>                                 | 750                 | -25 | 750               | -19 | 748             | -35 | 745                | -27 | 750             | +7  |
| <b>Lähtötilanteen TG ≥ 200 mg/dl</b>                            |                     |     |                   |     |                 |     |                    |     |                 |     |
| fluvastatiini 20 mg kapselit <sup>1</sup>                       | 148                 | -16 | 148               | -17 | 148             | -22 | 23                 | -19 | 148             | +6  |
| fluvastatiini 40 mg kapselit <sup>1</sup>                       | 179                 | -18 | 179               | -20 | 179             | -24 | 47                 | -18 | 179             | +7  |
| fluvastatiini 40 mg kapselit kaksi kertaa päivässä <sup>1</sup> | 76                  | -27 | 76                | -23 | 76              | -35 | 69                 | -28 | 76              | +9  |
| Lescol Depot 80 mg <sup>2</sup>                                 | 239                 | -25 | 239               | -25 | 237             | -33 | 235                | -27 | 239             | +11 |

<sup>1</sup> Tiedot fluvastatiini 20 mg ja 40 mg kapseleista 12 lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta

<sup>2</sup> Tiedot Lescol Depot 80 mg depottableteista kolmesta 24 viikon pituisesta kontrolloidusta tutkimuksesta

Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) -tutkimuksessa fluvastatiinin teho sepelvaltimoiden ateroskleroosiin arvioitiin käyttämällä kvantitatiivista sepelvaltimoiden angiografiaa mies- ja naispuolisille potilaille (ikä 35–75 vuotta), joilla oli sepelvaltimotauti ja lähtötilanteen LDL-kolesterolipitoisuus 3,0–4,9 mmol/l (115–190 mg/dl). Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 429 potilasta hoidettiin joko fluvastatiinilla, 40 mg/vrk, tai lumelääkkeellä. Kvantitatiiviset sepelvaltimoiden angiogrammit arvioitiin hoitoa aloitettaessa ja 2,5 vuoden hoidon jälkeen, ja ne olivat arvioitavissa 340 potilaalla 429 potilaasta. Fluvastatiinihoito hidasti 2,5 vuoden aikana sepelvaltimoiden ateroskleroottisten leesioiden etenemistä 0,072 mm (95 %:n luottamusväli, kun hoidolla saatu ero oli -0,1222 – -0,022 mm) ilmaistuna lumenin

pienimmän läpimitan muutoksena (fluvastatiini -0,028 mm vs lumelääke -0,100 mm). Suoraa korrelaatiota angiografialöydösten ja kardiovaskulaaritapahtumien riskin välillä ei ole osoitettu.

Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) -tutkimuksessa fluvastatiinin tehoa sydämeen kohdistuviin vakaviin haittatapahtumiin (major adverse cardiac events, MACE, eli sydänperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja sepelvaltimoiden revaskularisaatio) arvioitiin sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla, joille oli tehty ensimmäinen onnistunut perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Tutkimuksessa oli mukana sekä mies- että naispuolisia potilaita (ikä 18–80 vuotta), ja hoitoa edeltävä kokonaiskolesterolipitoisuus oli 3,5–7,0 mmol/l (135–270 mg/dl).

Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa fluvastatiini (n=844) annoksina 80 mg vuorokaudessa 4 vuoden ajan annettuna vähensi ensimmäisen sydämeen kohdistuvan vakavan haittatapahtuman (MACE) riskiä merkittävästi, 22 % (p=0,013), verrattuna lumelääkkeeseen (n=833).

Primaari MACE-päätetapahtuma ilmeni 21,4 %:lla fluvastatiinihoitoa saaneista potilaista ja 26,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista (absoluuttinen riskiero: 5,2 %; 95 %:n luottamusväli: 1,1 - 9,3). Nämä hyödylliset vaikutukset olivat erityisen huomattavia aikuistyypin diabetesta sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla oli usean suonen sydäntauti.

#### Pediatriset potilaat

##### Laps<sup>et</sup> ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Lescol (fluvastatiinikapseli)- ja Lescol Depot (fluvastatiinidepottabletti) -valmisteiden turvallisuutta ja tehoa 9–16-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, tutkittiin kahdessa avoimessa, 2 vuotta kestäneessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 114 potilaalla (66 poikaa ja 48 tyttöä). Potilaat saivat fluvastatiinia joko kapseleina (20 mg/vrk – 40 mg kaksi kertaa päivässä) tai Lescol Depot 80 mg -depottabletteina kerran päivässä, jolloin annos titrattiin LDL-kolesterolissa todetun vasteen perusteella.

Ensimmäiseen tutkimukseen osallistui 29 esipuberteettivaiheessa olevaa 9–12-vuotiasta poikaa, joiden LDL-kolesteroliarvo oli > 90 prosenttiä ikään nähden ja joiden vanhemmista toisella oli primaarinen hyperkolesterolemia ja joko ennenaikaisen iskeemisen sydäntaudin tai jänneksantomien perhehistoria. LDL-kolesteroliarvo oli lähtötilanteessa keskimäärin 226 mg/dl vastaten arvoa 5,8 mmol/l (vaihteluväli: 137–354 mg/dl eli 3,6–9,2 mmol/l). Kaikille potilaille aloitettiin hoito fluvastatiinikapseleilla 20 mg/vrk, ja annosta suurennettiin joka 6. viikko ensin annokseen 40 mg/vrk ja sitten annokseen 80 mg/vrk (40 mg kaksi kertaa päivässä), jotta päästäisiin LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuteen 96,7–123,7 mg/dl (2,5–3,2 mmol/l).

Toiseen tutkimukseen osallistui 85 iältään 10–16-vuotiasta poikaa ja tyttöä, joilla oli joko LDL-kolesterolipitoisuus > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) tai LDL-kolesterolipitoisuus > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ja yksi tai useampia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä tai LDL-kolesterolipitoisuus > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ja todettu LDL-reseptorin virhe. LDL-kolesterolin lähtöarvo oli keskimäärin 225 mg/dl (5,8 mmol/l, vaihteluväli: 148–343 mg/dl eli 3,8–8,9 mmol/l). Kaikille potilaille aloitettiin hoito fluvastatiinikapseleilla 20 mg/vrk, ja annosta suurennettiin 6 viikon välein ensin 40 mg:aan vuorokaudessa, sitten 80 mg:aan vuorokaudessa (Lescol Depot 80 mg -depottabletti), jotta päästäisiin LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuteen < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Potilaista 70 oli murrosiässä tai ohittanut murrosiän (tehon arviointi, n=69).

Ensimmäisessä tutkimuksessa (esipuberteetti-ikäisillä pojilla), Lescol 20–80 mg/vrk alensi plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 21 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 27 %. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 161 mg/dl (4,2 mmol/l, vaihteluväli: 74–336 mg/dl eli 1,9–8,7 mmol/l). Toisessa tutkimuksessa (murrosikäisillä tai murrosiän ohittaneilla tytöillä ja pojilla), Lescol 20–80 mg/vrk alensi plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 22 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 28 %. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 159 mg/dl (4,1 mmol/l, vaihteluväli: 90–295 mg/dl eli 2,3–7,6 mmol/l).

Molemmissa tutkimuksissa suurin osa potilaista (83 % ensimmäisessä ja 89 % toisessa tutkimuksessa) sai lopulta maksimivuorokausiannosta 80 mg/vrk. Kummankin tutkimuksen lopussa 26–30 % potilaista saavutti LDL-kolesterolin tavoitepitoisuuden < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Fluvastatiini imeytyi nopeasti ja täydellisesti (98 %), kun sitä annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille paastotilassa suun kautta liuksena. Fluvastatiinin imeytymisnopeus on lähes 60 % hitaampi otettaessa valmiste suun kautta Lescol Depot (fluvastatiini) -depottabletteina kuin kapseleina, ja fluvastatiinin keskimääräinen viipymisaika elimistössä (mean residence time) pidentyy noin 4 tunnilla. Ruoan kanssa otettuna imeytyminen on hitaampaa.

### Jakautuminen

Fluvastatiinin pääasiallinen vaikutuskohta on maksa, jossa se myös pääosin metaboloituu. Fluvastatiinin absoluuttiseksi biologiseksi hyötyosuudeksi on arvioitu veren systeemisten pitoisuuksien perusteella 24 %. Lääkeaineen näennäinen jakautumistilavuus ( $V_z/f$ ) on 330 litraa. Verenkierrossa yli 98 % fluvastatiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin, eivätkä fluvastatiinin pitoisuus tai varfariini, salisyylihappo tai glyburidi vaikuta tähän sitoutumiseen.

### Biotransformaatio

Fluvastatiini metaboloituu pääosin maksassa. Veren mukana kiertää fluvastatiinia ja sen farmakologisesti inaktiivista metaboliittia N-desisopropyylipropionihappoa. Hydroksyloituneet metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia, mutta niitä ei ole verenkierrossa.

Fluvastatiinilla on useita vaihtoehtoisia sytokromi P450 (CYP450)–biotransformaatioreittejä. Fluvastatiinin metabolia on siten suhteellisen epäherkkä CYP450:n estolle.

Fluvastatiini esti vain niiden aineiden metaboliaa, jotka metaboloituivat CYP2C9:n kautta. Siitä huolimatta, että fluvastatiinin ja CYP2C9 -substraattien, kuten diklofenaakin, fenytoiinin, tolbutamidin ja varfariinin välisestä kilpailusta johtuvat yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, kliiniset tiedot viittaavat siihen, että tällaiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

### Eliminaatio

Kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin tritiumilla merkittyä fluvastatiinia, virtsasta määritettiin 6 % ja ulosteista 93 % erittyneestä radioaktiivisuudesta. Fluvastatiinin osuus oli alle 2 % erittyneen radioaktiivisuuden kokonaismäärästä. Fluvastatiinin plasmapuhdistuman (CL/f) on laskettu olevan  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa ei viittaa fluvastatiinin kumuloitumiseen 80 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä. Suun kautta annetun 40 mg:n Lescol-annoksen jälkeen fluvastatiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on  $2,3 \pm 0,9$  tuntia.

### Eriyiset potilasryhmät:

Fluvastatiinin pitoisuus plasmassa ei vaihtelee keskivertoväestössä iän eikä sukupuolen mukaan.

Naisten ja iäkkäiden potilaiden hoitovasteen havaittiin kuitenkin olevan voimistunut. Koska fluvastatiini erittyy pääasiassa sapen kautta ja koska sillä on merkittävä presysteeminen metabolia, kumuloitumisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois, kun hoidetaan maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia:

Tietoja farmakokineetiikasta lapsilla ei ole saatavilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muihin riskeihin kuin mitä voidaan farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella odottaa. Toksisuustutkimuksissa havaittiin lukuisia HMG-CoA reduktaasin estäjille tyypillisiä muutoksia. Kliinisiin havaintoihin perustuen, maksatutkimukset ovat jo suositeltavia (ks. kohta 4.4). Eläinkokeissa esiintynyt toksisuus oli joko epäoleellista ihmisillä tai esiintyi annoksilla,

jotka ylittivät riittävästi maksimialtistuksen ihmisillä, ollen näin kliinisesti lähes merkityksetöntä. Huolimatta kolesterolin teoreettisesta vaikutuksesta alkionkehitykseen, eläintutkimuksissa ei havaittu viitteitä fluvastatiinin alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Lescol Depot 80 mg depottabletit:**

##### Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Kaliumvetykarbonaatti  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

##### Päällyste:

Hypromelloosi  
Makrogoli 8000  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Lescol Depot 80 mg depottabletit pakattuna HDPE-pulloon ja Alu/Alu-läpipainopakkaukseen:  
3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

#### Lescol Depot 80 mg depottabletit:

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Lescol Depot 80 mg depottabletit:

HDPE-pullot.

Pakkauskoot 28, 30, 50, 98 ja 100 (2 x 50 tai 1 x 100) depottablettia.

Sairaalapakkaukset 300 (15 x 20) ja 600 (30 x 20) depottablettia.

Alu/Alu –läpipainopakkaus (7 tai 14 depottablettia liuskassa)

Pakkauskoot 7, 14, 28 (4x7 tai 2x14), 28 (perforoitu yksittäispakkaus), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 ja 98 (14x7 tai 7x14) depottablettia.

Sairaalapakkaukset 28, 56, 98 ja 490 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ETHYX PHARMACEUTICALS, 19 rue Duquesne, 69006 Lyon, Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16704

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.01.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lescol Depot 80 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: fluvastatin (som fluvastatinnatrium)

En depottablett innehåller 84,24 mg fluvastatinnatrium motsvarande 80 mg fluvastatin som fri syra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Gula, runda, något bikonvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter, cirka 10 mm i diameter, märkta "LE" på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Dyslipidemi

Behandling av vuxna med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som ett tillägg till diet när effekten av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t ex motion, viktnedgång) är otillräcklig.

##### Sekundär prevention vid koronar hjärtsjukdom

Sekundär prevention av större kardiovaskulära händelser hos vuxna med koronar hjärtsjukdom efter ballongdilatation (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

##### Dyslipidemi

Innan behandling med Lescol Depot inleds, ska patienten hålla en kolesterolsänkande standarddiet, som bör fortsätta under behandlingen.

Start- och underhållsdoser bör anpassas individuellt enligt utgångsnivån för LDL-C och behandlingsmålet som ska uppnås.

Det rekommenderade doseringsintervallet är 20 till 80 mg/dag. För patienter som behöver en sänkning av LDL-C på < 25 % kan en startdos på 20 mg fluvastatin ges på kvällen. För patienter som behöver en sänkning av LDL-C på ≥ 25 %, är rekommenderad startdos 40 mg fluvastatin på kvällen. Dosen kan titreras upp till en maximal dos på 80 mg fluvastatin dagligen, given antingen som engångsdos (en Lescol Depot 80 mg depottablett) när som helst på dygnet eller som en 40 mg fluvastatindos två gånger dagligen (en dos på morgonen och en på kvällen).

Maximal lipidsänkande effekt efter en given dos erhålls inom 4 veckor. Dosjusteringar ska göras med minst 4 veckors intervall.

#### Sekundär prevention vid koronar hjärtsjukdom

Hos patienter med koronar hjärtsjukdom är lämplig daglig dos efter ballongdilatation 80 mg.

Lescol Depot är effektivt som monoterapi. När Lescol Depot används i kombination med kolestyramin eller andra resiner, ska det ges minst 4 timmar efter resinet för att undvika signifikant interaktion då läkemedlet binds till resinet. I de fall då samtidig användning med fibrater eller niacin är nödvändig, ska nyttan och riskerna med samtidig behandling noggrant övervägas (för användning med fibrater eller niacin se avsnitt 4.5).

#### *Pediatrik population*

##### Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Innan behandling med fluvastatin inleds hos barn och ungdomar från 9 år och äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi ska patienten påbörja en kolesterolsänkande standarddiet som bör fortsätta under behandlingen.

Rekommenderad startdos är 20 mg fluvastatin. Dosjusteringar ska göras med 6 veckors intervall. Doseringen ska anpassas individuellt baserat på nivån för LDL-C och behandlingsmålet som ska uppnås. Den maximala dygnsdosen är 80 mg antingen som 40 mg fluvastatin som kapslar två gånger dagligen eller som en Lescol Depot 80 mg depottablett en gång dagligen.

Användning av fluvastatin i kombination med nikotinsyra, kolestyramin, eller fibrater hos barn och ungdomar har inte studerats.

Lescol Depot har endast studerats hos barn från 9 år och äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi.

##### Nedsatt njurfunktion

Lescol Depot elimineras via levern, varvid mindre än 6 % av administrerad dos utsöndras via urinen.

Farmakokinetiken för fluvastatin kvarstår oförändrad hos patienter med mild till svår njurinsufficiens.

Ingen dosjustering är därför nödvändig för dessa patienter. Emellertid, på grund av begränsad erfarenhet av doser > 40 mg/dag vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 0,5 ml/s eller 30 ml/min), bör dessa doser påbörjas med försiktighet.

##### Nedsatt leverfunktion

Lescol Depot är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom eller oförklarliga kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

##### Äldre

Ingen dosjustering krävs hos denna åldersgrupp.

##### Administreringssätt

Lescol Depot tabletter kan tas med mat eller på tom mage och ska sväljas hela med ett glas vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Lescol Depot är kontraindicerat:

- För patienter med överkänslighet mot fluvastatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- För patienter med aktiv leversjukdom eller oförklarliga kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).
- Under graviditet och amning (se avsnitt 4.6).



## 4.4 Varningar och försiktighet

### Leverfunktion

Efter introduktionen på marknaden har fall av både dödlig och icke-dödlig leversvikt relaterade till vissa statiner, inklusive Lescol Depot, rapporterats. Även om ett orsakssamband med Lescol Depot-behandling inte har påvisats, bör patienterna rådats att rapportera alla eventuella symtom eller tecken på leversvikt (t ex illamående, kräkningar, aptitlöshet, gulsot, nedsatt hjärnfunktion, lätt att få blåmärken eller blöda) och utsättning av behandlingen bör övervägas.

Liksom för andra lipidsänkande medel rekommenderas att leverfunktionsprover tas innan behandlingen påbörjas, 12 veckor efter att behandlingen påbörjats eller efter dosökning och därefter med jämna intervall hos alla patienter. Om det sker en höjning av aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) med mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet och de förhöjda värdena kvarstår under lång tid ska behandlingen avbrytas. I mycket sällsynta fall har hepatit observerats, möjligen läkemedelsrelaterad, som försvunnit när behandlingen satts ut.

Försiktighet bör iakttas när Lescol Depot administreras till patienter med tidigare leversjukdom eller högt alkoholintag i anamnesen.

### Skelettmuskulatur

Myopati har rapporterats i sällsynta fall med fluvastatin. Muskelinflammation och rabdomyolys har rapporterats i mycket sällsynta fall. Hos patienter med oförklarliga diffusa myalgier, muskelömheter eller muskelsvaghet och/eller markerad höjning av kreatinkinaset (CK-) värden, ska myopati, muskelinflammation eller rabdomyolys övervägas. Patienterna ska därför uppmanas att omgående rapportera oförklarlig muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet speciellt i samband med sjukdomskänsla eller feber.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatininet i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

### Interaktion med fusidinsyra

Lescol Depot får inte administreras samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter att behandlingen med fusidinsyra avslutats. Hos patienter för vilka systemisk behandling med fusidinsyra anses nödvändig bör statinbehandlingen avbrytas för hela den tid som behandling med fusidinsyra pågår. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några fall som lett till döden) hos patienter som fått fusidinsyra och statiner samtidigt (se avsnitt 4.5). Patienterna bör uppmanas att kontakta läkare omedelbart om de upplever symtom på muskelsvaghet, muskelsmärta eller muskelömheter.

Statinbehandlingen kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall, då förlängd systemisk fusidinsyra behandling behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, bör samtidig administrering av Lescol Depot endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

### Kreatinkinasmätning

Det finns för närvarande inget belegg för att kräva rutinmässig kontroll av totalkreatininet i plasma eller andra muskelenzymnivåer hos symptomfria patienter som behandlas med statiner. Ska kreatininet bestämmas ska det inte göras efter kraftig fysisk ansträngning eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras.

### Före behandling

Liksom alla andra statiner, ska fluvastatin förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys och dess komplikationer. Ett kreatininet bör bestämmas före behandling med fluvastatin i följande situationer:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyreoos

- Känd anamnes av ärftliga muskelsjukdomar, personlig eller i familjen
- Tidigare muskeltoxicitet vid behandling med statiner eller fibrater
- Alkoholmissbruk
- Sepsis
- Hypotension
- Efter hård muskelträning
- Omfattande kirurgisk operation
- Svåra metabola, endokrina eller elektrolytrubbningar
- Hos äldre (> 70 år), ska nödvändigheten av dessa bestämmingar beaktas utifrån förekomst av andra predisponerande faktorer för rabdomyolys.

I sådana situationer ska en risk-nyttabedömning av behandlingen göras och klinisk övervakning rekommenderas. Om CK-värdet är klart förhöjt före behandlingsstart (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet), ska värdet åter bestämmas inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet. Om CK-värdet förblir klart förhöjt (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) före behandlingsstart, ska behandling inte inledas.

### Under behandling

Om muskelsymtom som muskelsmärter, muskelsvaghet eller kramper inträffar hos patienter som behandlas med fluvastatin, bör deras CK-värden bestämmas. Behandlingen bör upphöra om dessa värden är klart förhöjda (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet).

Om muskelsymtomen är svåra och ger dagliga besvär, även om CK-värdena är förhöjda till  $\leq 5$  gånger den övre gränsen för normalvärdet, bör man överväga att upphöra med behandlingen.

Skulle symtomen upphöra och CK-värdena återgår till de normala, kan återinsättning av fluvastatin eller en annan statin övervägas med en lägre dos och under noggrann övervakning.

Risken för myopati har rapporterats vara förhöjd hos patienter som får immunsuppressiva läkemedel (inklusive ciklosporin), fibrater, nikotinsyra eller erytromycin tillsammans med andra HMG-CoA-reduktashämmare. Enstaka fall av myopati har rapporterats efter godkännandet för försäljning vid samtidig behandling med fluvastatin och ciklosporin, samt fluvastatin och kolkiciner. Lescol Depot ska användas med försiktighet hos patienter som får sådana läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

### Interstitiell lungsjukdom

I sällsynta fall har interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan innebära symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (trötthet, viktnedgång och feber). Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

### Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver sedvanlig diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av den gynnsamma effekten på blodkärlen och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas både kliniskt och biokemiskt enligt nationella behandlingsriktlinjer.

### Myasthenia gravis eller okulär myasteni

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Lescol Depot ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

### Pediatrisk population

#### Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

För patienter under 18 år har effekt och säkerhet för behandlingsperioder längre än två år inte studerats. Det finns inga data tillgängliga om effekten av långtidsbehandling på fysisk, psykisk och

sexuell utveckling. Långtidseffekten av Lescol Depot-behandling under barndomen på morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Fluvastatin har bara undersökts hos minst 9 år gamla barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (för detaljer, se avsnitt 5.1). De potentiella riskerna och nyttan bör noggrant utvärderas innan behandling för prepubertala barn inleds, eftersom data om användningen i denna grupp är mycket begränsade.

#### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Inga data finns tillgängliga om användning av fluvastatin hos patienter med den mycket sällsynta sjukdomen homozygot familjär hyperkolesterolemi.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Fibrater och niacin*

Samtidig administrering av fluvastatin och bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat eller niacin (nikotinsyra) hade ingen kliniskt relevant effekt på biotillgängligheten för fluvastatin eller det andra lipidsänkande medlet. Då en ökad risk för myopati och/eller rabdomyolys har setts hos patienter som fått HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med dessa substanser, bör nyttan och riskerna med samtidig behandling nog övervägas och dessa kombinationer ska endast användas med särskild försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### *Kolkiciner*

Muskeltoxicitet, inkluderande muskelsmärta och -svaghet samt rabdomyolys, har i enstaka fall rapporterats vid samtidig administrering av kolkiciner. Nyttan och riskerna med samtidig behandling bör nog övervägas och dessa kombinationer bör endast användas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### *Ciklosporin*

Resultat från studier med njurtransplanterade patienter tyder på att fluvastatins biotillgänglighet (upp till 40 mg/dag) inte är kliniskt signifikant förhöjd hos patienter med stabilt inställd dos av ciklosporin. Resultat från en annan studie, där Lescol Depot tablett (80 mg fluvastatindepottablett) administrerades till njurtransplanterade patienter med stabilt inställd dos av ciklosporin, visade att fluvastatins exponering (AUC) och högsta koncentration ( $C_{max}$ ) ökade tvåfaldigt jämfört med tidigare data från friska frivilliga. Även om ökningen av fluvastatinnivåerna inte var kliniskt signifikant bör denna kombination användas med försiktighet. Lägsta möjliga startdos och underhållsdos för fluvastatin ska användas om det ges i kombination med ciklosporin.

Lescol Depot tablett (80 mg fluvastatindepottablett) hade ingen effekt på biotillgängligheten för ciklosporin när det gavs samtidigt.

#### *Warfarin och andra kumarinderivat*

Hos friska frivilliga påverkades inte plasmanivåerna av warfarin eller protrombintiden negativt vid samtidig administrering av fluvastatin och warfarin (enkeldos) jämfört med warfarin givet ensamt. Emellertid har enskilda fall av blödning och/eller ökning av protrombintid rapporterats som mycket sällsynt biverkning hos patienter som fått fluvastatin samtidigt med warfarin eller andra kumarinderivat. Protrombintiden bör övervakas då fluvastatinbehandling inleds, avslutas och då dosen ändras hos patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat.

#### *Rifampicin*

Administrering av fluvastatin till friska frivilliga som förbehandlats med rifampicin resulterade i en 50 % minskning av fluvastatins biotillgänglighet. Trots att det för närvarande inte finns några kliniska bevis för att den lipidsänkande effekten hos fluvastatin ändras, kan justering av fluvastatindosen vara

nödvändig hos patienter som genomgår långtidsbehandling med rifampicin (t ex behandling av tuberkulos) för att säkerställa en tillfredsställande sänkning av lipidnivåerna.

#### *Orala antidiabetika*

För patienter som behandlas med orala sulfonureider (glibenklamid [glyburid], tolbutamid) för icke-insulinberoende (typ 2-) diabetes mellitus leder tillägg av fluvastatin inte till någon kliniskt signifikant ändring i glykemisk kontroll. Hos patienter med typ 2-diabetes (n=32) behandlade med glibenklamid ökade medelvärdet för  $C_{max}$ , AUC och  $t_{1/2}$  för glibenklamid med ca 50 %, 69 % respektive 121 % vid samtidig administrering av fluvastatin (40 mg två gånger dagligen under 14 dagar). Glibenklamid (5 till 20 mg/dag) ökade medelvärdet för  $C_{max}$  och AUC för fluvastatin med 44 % respektive 51 %. I denna studie sågs inga förändringar i glukos-, insulin- och C-peptidnivåer. Patienter som behandlas med glibenklamid (glyburid) och fluvastatin samtidigt ska dock fortsatt övervakas när fluvastatindosen ökas till 80 mg per dag.

#### *Gallsyrebindare*

Fluvastatin ska ges minst 4 timmar efter ett resin (t ex kolestyramin) för att undvika en signifikant interaktion pga läkemedlets bindning till resinet.

#### *Flukonazol*

Vid administrering av fluvastatin till friska frivilliga som förbehandlats med flukonazol (CYP2C9-hämmare) sågs en ökning av exponeringen för fluvastatin (AUC) och den högsta koncentrationen ( $C_{max}$ ) med ca 84 % resp. 44 %. Även om det inte var kliniskt klarlagt att säkerhetsprofilen för fluvastatin ändrades hos patienterna som förbehandlats med flukonazol i 4 dagar, ska fluvastatin användas med försiktighet i kombination med flukonazol.

#### *Histamin-2-receptorantagonister och protonpumpshämmare*

Samtidig administrering av fluvastatin och cimetidin, ranitidin eller omeprazol resulterar i en ökning av biotillgängligheten för fluvastatin, vilket emellertid är utan klinisk betydelse.

#### *Fenytoin*

Förändringarna i fenytoins farmakokinetik vid samtidigt intag av fluvastatin är relativt små och inte kliniskt signifikanta. Rutinövervakning av plasmanivåer av fenytoin är därför tillräckligt vid samtidigt intag av fluvastatin.

#### *Kardiovaskulära läkemedel*

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har setts när fluvastatin administreras samtidigt med propranolol, digoxin, losartan, klopidogrel eller amlodipin. Baserat på farmakokinetiska data är det inte nödvändigt med särskild övervakning eller dosjustering när fluvastatin administreras samtidigt med dessa läkemedel.

#### *Itrakonazol och erytromycin*

Samtidig administrering av fluvastatin och de potenta cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmarna itrakonazol och erytromycin hade minimal effekt på fluvastatins biotillgänglighet. Eftersom detta enzym har ringa påverkan på metabolismen av fluvastatin, antas andra CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, ciklosporin) sannolikt inte påverka fluvastatins biotillgänglighet.

#### *Fusidinsyra*

Risken för myopati, inklusive rbdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är tillsvidare okänd. Det har förekommit rapporter om rbdomyolys (inklusive några fall som lett till döden) hos patienter som fått denna kombination. Om systemisk behandling med fusidinsyra är nödvändig, bör behandlingen med Lescol Depot avbrytas för hela den tid som behandling med fusidinsyra pågår. **Se även avsnitt 4.4.**

#### *Grapefruktjuice*

Baserat på fluvastatins avsaknad av interaktioner med andra CYP3A4-substrat förväntas inte fluvastatin interagera med grapefruktjuice.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Kvinnor som kan bli gravida

Kvinnor som kan bli gravida ska använda en tillförlitlig preventivmetod.

Om en patient blir gravid under behandling med Lescol Depot ska behandlingen avbrytas.

### Graviditet

Det finns otillräckliga data om användning av fluvastatin under graviditet.

Då HMG-CoA-reduktashämmare minskar syntesen av kolesterol och möjligen av andra biologiskt aktiva substanser som härstammar från kolesterol, kan de eventuellt orsaka fosterskada vid administrering till gravida kvinnor. Därför är Lescol Depot kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Baserat på prekliniska data antas det att fluvastatin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Det finns otillräckligt med information om effekterna av fluvastatin hos nyfödda/spädbarn.

Lescol Depot är kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

I djurförsök observerades inga effekter på hanens och honans fertilitet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

## 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är lindriga mag-tarmsymtom, sömnlöshet och huvudvärk.

Biverkningarna (Tabell 1) är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje systemorganklass är biverkningarna rangordnade efter frekvens, den mest frekventa först. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna är baserade på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1 Biverkningar**

|   |   |
|---|---|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |   |
| Mycket sällsynta:                         | Trombocytopeni  |
| <b>Immunsystemet</b>                      |   |
| Sällsynta:                                | Överkänslighetsreaktioner (hudutslag, urtikaria)  |
| Mycket sällsynta:                         | Anafylaktisk reaktion   |
| <b>Psykiska störningar</b>                |   |
| Vanliga:                                  | Sömnlöshet  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |   |
| Vanliga:                                  | Huvudvärk   |
| Mycket sällsynta:                         | Parestesi, dysestesi och hypestesi, även kända för att ha samband med underliggande hyperlipidemi |
| Ingen känd frekvens*:                     | Myasthenia gravis   |
| <b>Ögon</b>                               |   |
| Ingen känd frekvens*:                     | Okulär myasteni   |
| <b>Blodkärl</b>                           |   |
| Mycket sällsynta:                         | Vaskulit  |

**Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum**

Ingen känd frekvens\*: Interstitiell lungsjukdom

**Magtarmkanalen**

Vanliga: Illamående, buksmärtor, dyspepsi

Mycket sällsynta: Pankreatit

Ingen känd frekvens\*: Diarré

**Lever och gallvägar**

Mycket sällsynta: Hepatit

**Hud och subkutan vävnad**

Mycket sällsynta: Angioödem, ansiktsödem, andra hudreaktioner (t.ex. eksem, dermatit, bullöst exantem)

**Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Sällsynta: Myalgi, muskelsvaghet, myopati

Mycket sällsynta: Rabdomyolys, lupusliknande syndrom, myosit.

Ingen känd frekvens: Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)

**Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Ingen känd frekvens\*: Erektill dysfunktion

**Undersökningar**

Vanliga: Ökning av kreatinfosfokinase i blodet, ökning av transaminaser i blodet

\* Baserat på erfarenheter av Lescol (fluvastatin) efter introduktionen på marknaden enligt spontana fallrapporter och litteraturstudier. Eftersom dessa reaktioner rapporterats frivilligt i en population av okänd storlek är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna frekvensen, som därför kategoriseras som okänd.

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- sömnstörningar, inklusive sömnlöshet och mardrömmar
- minnesförlust
- sexuell dysfunktion
- depression
- diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l; BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertoni).
- tendinopati; ibland med senruptur som komplikation

Pediatrisk population*Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi*

Säkerheten för fluvastatin hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi har utvärderats hos 114 patienter i åldrarna 9 till 17 år i två öppna icke-jämförande kliniska studier och befanns vara liknande den man sett hos vuxna. I ingendera studien sågs någon effekt på tillväxt eller sexuell mognad. Möjligheterna för studierna att påvisa behandlingseffekter av den här typen var dock små.

Laboratorievärden

Biokemiska avvikelser i leverfunktionen förekommer i samband med behandling med HMG-CoA-reduktashämmare och andra lipidsänkande läkemedel. Baserat på poolade analyser av kontrollerade kliniska studier sågs bekräftade öknings av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet hos 0,2 % av dem som fått fluvastatinkapslar 20 mg/dag, hos 1,5 % till 1,8 % av dem som fått fluvastatinkapslar 40 mg/dag, hos 1,9 % av dem som fått Lescol Depot depottabletter 80 mg/dag och hos 2,7 % till 4,9 % av dem som fått fluvastatinkapslar 40 mg två gånger dagligen. Majoriteten av patienterna med dessa onormala biokemiska värden var asymtomatiska. Markant förhöjda CK-värden till mer än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet har setts hos ett mycket litet antal patienter (0,3–1,0 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

I dagsläget finns begränsad erfarenhet av överdosering med fluvastatin. Specifik behandling saknas för överdosering med Lescol Depot. Inträffar överdosering ska patienten ges symptomatisk och understödande behandling efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-värden ska följas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG CoA-reduktashämmare, ATC-kod: C10AA04.

Fluvastatin är en helsyntetisk, kolesterolsänkande, kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, som katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonsyra, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Fluvastatins effekt utövas huvudsakligen i levern och det är ett racemat av de två erythroenantiomererna av vilka den ena utövar farmakologisk effekt. Hämmningen av kolesterolbiosyntesen reducerar mängden kolesterol i levercellerna. Detta stimulerar syntesen av LDL-receptorer och därigenom ökar upptaget av LDL-partiklar. Det slutliga resultatet av dessa mekanismer är en sänkning av plasmakoncentrationen av kolesterol.

Lescol Depot reducerar totalkolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG), samt ökar HDL-C hos patienter med hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

I 12 placebokontrollerade studier hos patienter med Typ IIa och IIb hyperlipoproteinemi, administrerades Lescol kapslar (fluvastatin) ensamt till 1621 patienter i dygnsdoserna 20 mg, 40 mg och 80 mg (40 mg två gånger dagligen) under minst 6 veckor. I en 24-veckors analys resulterade dagliga doser på 20 mg, 40 mg och 80 mg i dosrelaterad reduktion av total-C, LDL-C, Apo B och triglycerider och höjning av HDL-C (se Tabell 2).

I tre pivotala studier med 24 veckors aktiv behandling administrerades Lescol Depot (80 mg fluvastatindepottabletter) till fler än 800 patienter och jämfördes med Lescol (fluvastatinkapslar) 40 mg, en eller två gånger dagligen. Lescol Depot 80 mg, given som daglig engångsdos, reducerade signifikant total-C, LDL-C, triglycerider och Apo B (se Tabell 2).

Terapeutiskt svar erhöles inom 2 veckor och maximalt svar inom 4 veckor. Efter 4 veckors behandling var mediansänkningen av LDL-C 38 % och vid 24 veckor (ändpunkt) var mediansänkningen av LDL-C 35 %. Signifikant ökning av HDL-C kunde också ses.

**Tabell 2 Medianvärdet av den procentuella förändringen av lipidparametrar från utgångsnivån till vecka 24  
Placebokontrollerade studier (fluvastatin 20 mg och 40 mg kapslar) och kontrollerade studier med aktivt jämförelsepreparat (Lescol Depot)**

| Dos                                    | Total-C |     | TG  |     | LDL-C |     | Apo B |     | HDL-C |     |
|--|---------|-----|-----|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
|  | N       | % Δ | N   | % Δ | N     | % Δ | N     | % Δ | N     | % Δ |
| <b>Alla patienter</b>                  |         |     |     |     |       |     |       |     |       |     |
| fluvastatin 20 mg kapslar <sup>1</sup> | 747     | -17 | 747 | -12 | 747   | -22 | 114   | -19 | 747   | +3  |
| fluvastatin 40 mg kapslar <sup>1</sup> | 748     | -19 | 748 | -14 | 748   | -25 | 125   | -18 | 748   | +4  |

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| fluvastatin 40 mg kapslar<br>2 gånger dagligen <sup>1</sup> | 257 | -27 | 257 | -18 | 257 | -36 | 232 | -28 | 257 | +6  |
| Lescol Depot 80 mg <sup>2</sup>                             | 750 | -25 | 750 | -19 | 748 | -35 | 745 | -27 | 750 | +7  |
| <b>Utgångsnivå TG ≥ 200 mg/dl</b>                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| fluvastatin 20 mg kapslar <sup>1</sup>                      | 148 | -16 | 148 | -17 | 148 | -22 | 23  | -19 | 148 | +6  |
| fluvastatin 40 mg kapslar <sup>1</sup>                      | 179 | -18 | 179 | -20 | 179 | -24 | 47  | -18 | 179 | +7  |
| fluvastatin 40 mg kapslar<br>2 gånger dagligen <sup>1</sup> | 76  | -27 | 76  | -23 | 76  | -35 | 69  | -28 | 76  | +9  |
| Lescol Depot 80 mg <sup>2</sup>                             | 239 | -25 | 239 | -25 | 237 | -33 | 235 | -27 | 239 | +11 |

<sup>1</sup> Data för fluvastatin 20 mg och 40 mg kapslar från 12 placebokontrollerade studier

<sup>2</sup> Data för Lescol Depot 80 mg depottabletter från tre 24-veckors kontrollerade studier

I "Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study" (LCAS), utvärderades fluvastatins effekt på koronar ateroskleros med kvantitativ koronarangiografi hos manliga och kvinnliga patienter (35 till 75 år gamla) med kranskärlssjukdom och utgångsnivåer för LDL-C på 3,0 till 4,9 mmol/l (115 till 190 mg/dl). I denna randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade kliniska prövning behandlades 429 patienter med antingen fluvastatin 40 mg/dag eller placebo. Kvantitativa koronarangiogram utvärderades vid behandlingsstart och efter 2,5 års behandling och var utvärderingsbara hos 340 av 429 patienter. Under 2,5 år saktade fluvastatinbehandlingen ned progressionen av koronarateroskleros-förändringar med 0,072 mm (95 % konfidensintervall för behandlingsskillnad -0,1222 till -0,022 mm) mätt som förändring i minsta lumendiametern (fluvastatin -0,028 mm mot placebo -0,100 mm). Ingen direkt korrelation mellan de angiografiska resultaten och risken för kardiovaskulära händelser har visats.

I "Lescol Intervention Prevention Study" (LIPS) utvärderades fluvastatins effekt på större hjärthändelser (major adverse cardiac events, MACE, dvs hjärtdöd, icke-fatal hjärtinfarkt och koronar revaskularisering) hos patienter med koronar hjärtsjukdom som tidigare genomgått en första, lyckad perkutan koronarintervention. I studien ingick både manliga och kvinnliga patienter (18 till 80 år gamla) med utgångsnivåer för total-C från 3,5 till 7,0 mmol/l (135 till 270 mg/dl).

I denna randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade prövning reducerade fluvastatin (n=844), givet som fluvastatin 80 mg dagligen under 4 år, signifikant risken för första större hjärthändelse med 22 % (p=0,013) jämfört med placebo (n=833).

Det primära effektmåttet, MACE, förekom hos 21,4 % av patienterna som behandlades med fluvastatin jämfört med 26,7 % av patienterna som behandlades med placebo (absoluta riskskillnaden: 5,2 %, 95 % CI: 1,1 till 9,3). Dessa fördelaktiga effekter noterades särskilt hos patienter med diabetes mellitus och hos patienter med sjukliga förändringar i flera kranskärl.

### Pediatrik population

#### Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Säkerhet och effekt av Lescol (fluvastatinkapslar) och Lescol Depot (fluvastatindepottabletter) hos barn och ungdomar i åldrarna 9–16 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i två öppna, okontrollerade studier med 2 års behandling. 114 patienter (66 pojkar och 48 flickor) behandlades med fluvastatin givet som antingen kapslar (20 mg/dag till 40 mg två gånger dagligen) eller som Lescol Depot 80 mg depottabletter en gång dagligen enligt ett dositeringsschema baserat på responsen för LDL-C.

Den första studien inkluderade 29 prepubertala pojkar, 9–12 år, som hade en LDL-C-nivå > 90:e percentilen för åldersgruppen och en förälder med primär hyperkolesterolemi och antingen prematur ischemisk hjärtsjukdom eller senxantom i familjen. Genomsnittligt utgångsvärde för LDL-C var 226 mg/dl motsvarande 5,8 mmol/l (intervall: 137–354 mg/dl, motsvarande 3,6–9,2 mmol/l). Alla patienter behandlades inledningsvis med fluvastatinkapslar 20 mg dagligen med dosjustering var 6:e vecka till 40 mg dagligen och sedan 80 mg dagligen (40 mg två gånger dagligen) för att uppnå ett målvärde för LDL-C på 96,7 till 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l till 3,2 mmol/l).

Den andra studien inkluderade 85 pojkar och flickor, 10 till 16 år gamla, som hade LDL-C > 190 mg/dl (motsvarande 4,9 mmol/l) eller LDL-C > 160 mg/dl (motsvarande 4,1 mmol/l) och en eller flera riskfaktorer för koronar hjärtsjukdom, eller LDL-C > 160 mg/dl (motsvarande 4,1 mmol/l)



och en påvisad defekt i LDL-receptorn. Genomsnittligt utgångsvärde för LDL-C var 225 mg/dl (motsvarande 5,8 mmol/l) (intervall: 148–343 mg/dl motsvarande 3,8–8,9 mmol/l). Alla patienter behandlades inledningsvis med fluvastatinkapslar 20 mg dagligen med dosjustering var 6:e vecka till 40 mg dagligen och sedan 80 mg dagligen (Lescol Depot 80 mg depottablett) för att uppnå ett målvärde för LDL-kolesterol på < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patienter var i puberteten eller postpubertala (n=69 effektvärderade).

I den första studien (prepubertala pojkar) minskade dagliga doser av Lescol 20 till 80 mg plasmanivåerna av total kolesterol och LDL-C med 21 % respektive 27 %. Det genomsnittligt uppnådda LDL-C var 161 mg/dl motsvarande 4,2 mmol/l (intervall: 74–336 mg/dl motsvarande 1,9–8,7 mmol/l). I den andra studien (pojkar och flickor i puberteten eller postpubertala), minskade dagliga doser av Lescol 20 till 80 mg plasmanivåerna av total kolesterol och LDL-C med 22 % respektive 28 %. Det genomsnittligt uppnådda LDL-kolesterolet var 159 mg/dl motsvarande 4,1 mmol/l (intervall: 90–295 mg/dl motsvarande 2,3–7,6 mmol/l).

För majoriteten av patienterna i bägge studierna (83 % i första studien och 89 % i den andra) titrerades dosen upp till den maximala dagliga dosen 80 mg. I slutet av studierna hade 26 till 30 % av patienterna i bägge studierna uppnått det uppställda målet på LDL-kolesterol < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Fluvastatin absorberas snabbt och fullständigt (98 %) efter peroral administrering av en lösning till fastande frivilliga. Efter peroral administrering av Lescol Depot depottabletter (fluvastatin) och jämförd med kapslar var absorptions hastigheten av fluvastatin nästan 60 % lägre, och fluvastatin kvarstod i kroppen (mean residence time) ungefär 4 timmar längre. Efter intag av mat absorberas substansen långsammare.

### Distribution

Fluvastatin utövar sin huvudsakliga effekt i levern som också är det huvudsakliga organet för dess metabolism. Den absoluta biotillgängligheten uppskattad från systemisk blodkoncentration är 24 %. Den skenbara distributionsvolymen ( $V_z/f$ ) för läkemedlet är 330 liter. Mer än 98 % av det cirkulerande läkemedlet är bundet till plasmaproteiner, och dess bindning påverkas varken av fluvastatinkoncentrationen, warfarin, salicylsyra eller glyburid.

### Metabolism

Fluvastatin metaboliseras huvudsakligen i levern. Komponenterna som cirkulerar i blodet är fluvastatin och den farmakologiskt inaktiva N-desisopropylpropionsyrametaboliten. De hydroxyleterade metaboliterna har farmakologisk aktivitet, men cirkulerar inte systemiskt.

Det finns flera, alternativa cytokrom P450 (CYP450)-metaboliseringsvägar för biotransformering av fluvastatin och fluvastatins metabolism är därmed relativt okänslig för CYP450-hämning.

Fluvastatin hämmade enbart metabolismen för ämnen som metaboliseras av CYP2C9. Trots den potential för kompetitiv interaktion som förekommer mellan fluvastatin och ämnen som är CYP2C9-substrat, som diklofenak, fenytoin, tolbutamid och warfarin, tyder kliniska data på att denna interaktion är osannolik.

### Eliminering

Efter administration av <sup>3</sup>H-fluvastatin till friska frivilliga är utsöndrad radioaktivitet ungefär 6 % i urin och 93 % i faeces, och fluvastatin utgör mindre än 2 % av totalt utsöndrad radioaktivitet. Plasmaclearance (CL/f) för fluvastatin hos människa är beräknad till  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Steady-stateplasmakoncentrationer för fluvastatin visar inte på ackumulering efter administration av 80 mg dagligen. Efter peroral administrering av 40 mg Lescol var den terminala halveringstiden i eliminationsfasen för fluvastatin  $2,3 \pm 0,9$  timmar.

### Särskilda patientgrupper

Plasmakoncentrationen för fluvastatin varierar inte med ålder eller kön hos befolkningen i allmänhet.

Emellertid sågs ökat behandlingssvar hos kvinnor och äldre personer. Då fluvastatin till största delen elimineras via gallvägarna och utsätts för signifikant presystemisk metabolism, finns en möjlig risk för läkemedelsackumulering hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Farmakokinetiska data för barn saknas.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte några andra risker för människa än väntat utgående från den farmakologiska verkningsmekanismen. En rad förändringar som är typiska för HMG-CoA-reduktashämmare har identifierats i toxikologiska studier. Baserat på kliniska observationer rekommenderas redan att leverfunktionsprover tas (se avsnitt 4.4). Toxicitet hos djur var antingen inte relevant för humant bruk eller inträffade vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Trots de teoretiska överväganden som rör kolesterolets roll i embryots utveckling, tyder inte djurförsök på någon embryotoxisk eller teratogen potential för fluvastatin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Lescol Depot 80 mg depottabletter:**

##### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Hypromellos

Hydroxietylcellulosa

Kaliumvätekarbonat

Povidon

Magnesiumstearat

##### Filmhölje:

Hypromellos

Makrogol 8000

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Lescol Depot 80 mg depottabletter förpackade i HDPE-burk och Alu/Alu-blisterförpackning:  
3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Lescol Depot 80 mg depottabletter:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Lescol Depot 80 mg depottabletter:

Plastburkar av HDPE.

Förpackningar med 28, 30, 50, 98 och 100 (2x50 eller 1x100) st depottabletter.

Sjukhusförpackningar med 300 (15x20) och 600 (30x20) st depottabletter.

Alu/Alu-blisterförpackning (7 eller 14 depottabletter per tablettkarta)

Förpackning med 7, 14, 28 (4x7 eller 2x14), 28 (perforerat endosblister), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 och 98 (14x7 eller 7x14) st depottabletter.

Sjukhusförpackning med 28, 56, 98 och 490 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ETHYX PHARMACEUTICALS, 19 rue Duquesne, 69006 Lyon, Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16704

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17.12.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 29.6.2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.01.2024