

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lescol40 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: fluvastatiini (fluvastatiininaatriumina)

Yksi kapseli sisältää 42,12 mg fluvastatiininaatriumia, mikä vastaa 40 mg fluvastatiinia vapaana happona.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapselin kansi: Vahvasti punaisen ruskea, läpinäkymätön.

Kapselin runko: Oranssinkeltainen, läpinäkymätön. Merkintä: XU 40 mg (punaisella).

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-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 ≥ 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

(80 mg:n depottabletti) tai 40 mg fluvastatiinia 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 fluvastatiinia.

Lescol on tehokas monoterapiana. Kun Lescol-valmistetta käytetään yhdessä kolestyramiinin tai muiden resiniin kanssa, valmisteiden annon välillä on oltava vähintään 4 tuntia, 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 Lescol-hoito 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 Lescol 40 mg kapseleina kahdesti vuorokaudessa tai 80 mg fluvastatiinia depottablettina kerran päivässä.

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

Lescol-valmistetta on tutkittu ainoastaan ≥ 9 -vuotiailla, heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lescol 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 (CrCL $<0,5$ ml/s tai 30 ml/min), tulee näillä annoksilla aloitettaessa noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

Lescol 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. kohta 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 mukaan lukien, on markkinoille tulon jälkeen raportoitu sekä fataaleja että ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia. Vaikka syy-seuraussuhdetta Lescol-hoitoon ei ole todettu, potilaita on kehoitettava kertomaan kaikista mahdollisista merkeistä tai oireista, jotka viittaavat maksan vajaatoimintaan (esim. pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, keltaisuus, heikentynyt aivot toiminta, 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-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 kehoitettava 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-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 fusidiinihappohoitoa on jatkettava pitkään, esim. vakavien infektioiden hoidossa, Lescol-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 kreatiini-kinaasipitoisuuden 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.

Kreatiini-kinaasipitoisuus on määritettävä seuraavissa tilanteissa ennen fluvastatiinihoidon aloittamista:

- munuaisten vajaatoiminta
- hypotyreoosi
- Potilaalla tai suvussa aiemmin esiintyneet perinnölliset lihassairaudet
- aiemmin esiintynyt lihas-toksisuus 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 kreatiini-kinaasipitoisuus on lähtötilanteessa huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden), pitoisuus on määritettävä uudelleen 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi. Jos hoidon aloittamista edeltävät kreatiini-kinaasiarvot 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 kreatiini-kinaasipitoisuus on määritettävä. Hoito on lopetettava, jos pitoisuuden todetaan olevan huomattavasti koholla (> 5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden).

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

Jos oireet häviävät ja kreatiini-kinaasiarvot 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 siklosporiinia), 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 siklosporiinia tai kolkisiineja. Lescol-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/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuositusten mukaan.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

Fluvastatiinia on tutkittu vain vähintään 9-vuotiailla lapsilla, joilla on heterosygoottinen 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.

Homosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

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 raskauden 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).

Kolkisiini

Lihastoksisuutta, kuten lihaskipua, lihasten heikkoutta ja raskauden riskiä, 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 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 kapselit (40 mg fluvastatiinia) 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 fluvastatiini-altistus 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 ei 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 entsyymin 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-hoito tulisi keskeyttää fusidiinihappohoidon ajaksi. **Katso 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-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-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-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 arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen:	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	

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

*Perustuu Lescolin markkinoille tulon jälkeisiin spontaaniraportteihin ja kirjallisuuteen. Koska nämä on 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/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).
- tendinopatia; toisinaan komplikaationa jänteen repeytyminen

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Fluvastatiinin turvallisuutta lapsille ja nuorille, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, arvioitiin kahdessa avoimessa ei-vertailuvassa 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 kliinisiä tutkimuksia yhdistetyt analyysit vahvistivat alaniini-aminotransferaasi- tai aspartaatti-aminotransferaasipitoisuuksien suurentuneen yli kolminkertaisiksi viitevälin ylärajan nähden 0,2 %:lla fluvastatiinikapseleita

20 mg/vrk saaneista, 1,5–1,8 % :lla fluvastatiinikapseleita 40 mg/vrk saaneista, 1,9 % :lla fluvastatiinidepottabletteja 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 kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista (yli viisinkertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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-yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen yhteydessä potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja hänelle on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito tarpeen mukaan. Maksan toimintakokeita ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuksia 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 pienentää hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavien kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, apolipoproteiini B:n pitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta.

Tyypin 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-hoitoon annoksella 40 mg kerran tai kaksi kertaa päivässä. Lescol Depot (fluvastatiinidepottabletti) 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-kolesteroli 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 (fluvastatiini 80 mg depottabletit)

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

¹ Tiedot fluvastatiinikapseleista 12 lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta

² Tiedot fluvastatiini 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 luumenin 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 aikuistyyppin diabetesta sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla oli usean suonen sydäntauti.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joilla on heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Lescol (fluvastatiinikapseli)- ja Lescol Depot (fluvastatiinidepottabletti) -valmisteiden turvallisuutta ja tehoa 9–16-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on heterosygoottinen 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 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 (fluvastatiini 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Fluvastatiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti (98 %), kun sitä annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille paastotilassa suun kautta liuoksena. 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 hyötöosuudeksi 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 on 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.

Erityiset 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 heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia:

Tietoja farmakokinetiikasta 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 reduktasin 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 40 mg kapselit:

Kapselin sisältö:

magnesiumstearaatti, natriumvetykarbonaatti, talkki, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, kalsiumkarbonaatti

Kapselin kuori:

yläosa: titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), liivate

runko: punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), liivate

Painatus:

Punainen rautaoksidi (E172), shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Lescol 40 mg kapselit pakattuna valkoiseen HDPE-pulloon:

2 vuotta.

Lescol 40 mg kapselit pakattuna Alu/Alu-läpipainopakkaukseen:

1 vuosi

6.4 Säilytys

Lescol 40 mg kapselit:

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Lescol 40 mg kapselit:

Valkoinen HDPE-pullo, valkoinen HDPE kierrekorkki.

Pakkaus koot 30, 50 ja 100 (2 x 50 tai 1 x 100) kapselia.

Sairaalapakkaukset 300 ja 600 kapselia.

Alu/Alu -läpipainopakkaus

14, 28, 30, 56, 84 ja 98 kapselia.

Sairaalapakkaukset 28, 56, 98 ja 490 kapselia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12150

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.11.1995

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.2.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.08.2018