

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluvastatin ratiopharm 80 mg, depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 80 mg fluvastatiinia (fluvastatiinatriumina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Fluvastatin ratiopharm on tummankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on 10,1 mm ± 0,1 mm ja paksuus 4,0 mm ± 0,2 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Dyslipidemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon aikuisilla ruokavalion lisänä, kun hoitovaste pelkälle ruokavaliolle ja muille lääkkeettömille hoidoille (kuten liikunta ja laihduttaminen) jää riittämättömäksi.

##### Sepelvaltimotaudin sekundaaripreventio

Vakavien sydäntapahtumien sekundaaripreventioon aikuisilla sepelvaltimotautipotilailla pallolaajennuksen jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### *Aikuiset*

##### Dyslipidemia

Ennen Fluvastatin ratiopharm -hoidon aloittamista potilaan on aloitettava tavanmukainen kolesterolipitoisuutta pienentävä ruokavalio, jota on noudatettava myös lääkehoidon aikana.

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

Suosittelut vuorokausiannokset ovat 20 - 80 mg fluvastatiinia. Jos potilaan LDL-kolesterolin alentamistavoite on < 25 %, voidaan hänelle määrätä 20 mg:n aloitusannos yhtenä kapselina iltaisin. Potilaille, joiden hoitotavoitteena on LDL-kolesterolipitoisuuden alentaminen ≥ 25 %:lla, suositeltu aloitusannos on 40 mg yhtenä kapselina iltaisin. Annosta voidaan suurentaa aina enimmäisannokseen 80 mg päivässä saakka. Tämä annos otetaan joko kerta-annoksena mihin tahansa aikaan päivästä (yksi Fluvastatin ratiopharm 80 mg depottabletti) tai yhtenä 40 mg:n kapselina kaksi kertaa päivässä (yksi kapseli aamuisin ja yksi iltaisin).

80 mg pienemmille annoksille on olemassa muita annosmuotoja.

Suurin lipidipitoisuutta pienentävä vaikutus saavutetaan kullakin annoksella 4 viikon kuluessa. Kunkin annosmuutoksen väliin on jätettävä vähintään neljän viikkoa.

#### *Sepelvaltimotaudin sekundaaripreventio*

Sepelvaltimotautipotilaille sopiva fluvastatiiniannos pallolaajennuksen jälkeen on 80 mg vuorokaudessa.

Fluvastatin ratiopharm on tehokas monoterapiana. Jos Fluvastatin ratiopharmia käytetään yhdessä kolestyramiinin tai muiden resiinien kanssa, se tulee ottaa aikaisintaan neljän tunnin kuluttua resiniin ottamisesta, jotta välttyttäisiin merkittävilta, lääkeaineen resiniin sitoutumisesta johtuvilta yhteisvaikutuksilta. Tapauksissa, joissa yhteiskäyttö fibraatin tai niasiinin kanssa on tarpeen, yhdistelmähoidon hyödyt ja haitat on punnittava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (lisätiedot liittyen käyttöön yhdessä fibraattien tai niasiinin kanssa, ks. kohta 4.5).

#### *Pediatriset potilaat*

##### Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat lapset ja nuoret

Ennen kuin heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavaa, vähintään 9-vuotiasta lasta tai nuorta aletaan hoitaa fluvastatiinilla, potilaan on aloitettava tavanmukainen kolesterolipitoisuutta pienentävä ruokavalio, jota on noudatettava myös lääkehoidon aikana.

Suosittelun aloitusannos on 20 mg fluvastatiinia. Mahdolliset annosmuutokset on tehtävä 6 viikon välein. Annokset on määritettävä yksilöllisesti potilaan lähtötilanteen LDL-kolesterolipitoisuuden ja hoitotavoitteen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 80 mg fluvastatiinia, joko kahtena 40 mg:n kapselina kahdesti päivässä tai yhtenä Fluvastatin ratiopharm 80 mg depottablettina kerran päivässä.

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

Fluvastatiinia on tutkittu vain 9-vuotiailla ja tätä vanhemmilla, heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Fluvastatiini eliminoituu maksan kautta ja vain alle 6 % otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Fluvastatiinin farmakokinetiikka säilyy muuttumattomana potilailla, joilla on lievä - vaikea munuaisten vajaatoiminta. Näin ollen annosmuutoksiin ei ole tarvetta, mutta kokemusta yli 40 mg:n vuorokausiannoksista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 0,5 ml/s, eli alle 30 ml/min) sairastavilla potilailla on kuitenkin vain rajallisesti, joten tällaisten annosten käytön alkuvaiheessa on syytä varovaisuuteen.

##### Maksan vajaatoiminta

Fluvastatiinin käyttö on vasta-aiheista aktiivisen maksasairauden tai tuntemattomasta syystä pysyvästi koholla olevien seerumin transaminaasiarvojen yhteydessä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### Ääkkäät potilaat

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta tässä ryhmässä.

##### Antotapa

Fluvastatin ratiopharm depottabletit voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ruokaa. Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Fluvastatin ratiopharm depottablettien käyttö on vasta-aiheista:

- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä fluvastatiinille tai jollekin tämän lääkevalmisteen apuaineelle

- potilaille, joilla on jokin aktiivinen maksasairaus tai joiden seerumin transaminaasiarvot jostain tuntemattomasta syystä ovat pysyvästi koholla (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

Kuten muidenkin lipidipitoisuutta pienentävien lääkkeiden käytön yhteydessä, maksan toimintakokeet on suositeltavaa tehdä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista ja 12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä annoksen suurentamisen yhteydessä ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Hoito tulee lopettaa, jos aspartaattiaminotransferaasiarvo tai alaniiniaminotransferaasiarvo suurenee pysyvästi yli kolminkertaiseksi normaalin ylärajan verrattuna. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu mahdollisesti lääkkeeseen liittyvää maksatulehdusta, joka on parantunut hoidon päätyttyä. Fluvastatiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ollut maksasairaus tai hän käyttää runsaasti alkoholia.

##### Luustolihakset

Fluvastatiinin käytön yhteydessä on harvoin raportoitu myopatiaa. Myosiittia ja rbdomyolyysia on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin. Jos potilaalla ilmenee erilaisia selittämättömiä epämääräisiä lihaskipuja tai lihasten aristusta tai heikkoutta ja/tai kreatiinikinaasiarvon merkittävää suurenemista, myopatian, myosiitin ja rbdomyolyysin mahdollisuus on otettava huomioon. Siksi potilaita on kehoitettava ilmoittamaan pikaisesti, jos heillä ilmenee selittämätöntä lihaskipua tai lihasten aristusta tai heikkoutta, etenkin jos oireisiin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.

##### Kreatiinikinaasin mittaaminen

Nykytiedon perusteella plasman kokonaiskreatiinikinaasiarvon ja muiden lihasentsyymiarvojen seuranta ei ole tarpeen, jos statiineja käyttävä potilas on oireeton. Jos kreatiinikinaasiarvon mittaaminen on tarpeen, sitä ei tule mitata raskaan liikunnan jälkeen eikä tilanteissa, joissa kreatiinikinaasiarvo on voinut suurentua muista syistä, koska tällöin tulosten tulkitseminen on hankalaa.

##### Ennen hoitoa

Kuten muidenkin statiinien yhteydessä, lääkärin on noudatettava varovaisuutta määrätessään fluvastatiinia potilaille, joilla on rbdomyolyysille ja sen komplikaatioille altistavia tekijöitä. Kreatiinikinaasiarvo on mitattava ennen fluvastatiinihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai hänen sukulaisellaan on ilmennyt perinnöllinen lihassairaus
- potilaalla on ilmennyt lihastoksisuutta statiinin tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin liikakäyttö
- jos potilas on iäkäs (yli 70-vuotias), mittauksen tarpeellisuutta on harkittava sen mukaan, onko hänellä muita rbdomyolyysille altistavia tekijöitä.

Näissä tilanteissa hoidon riskiä on verrattava hoidosta mahdollisesti saatavaan hyötyyn ja kliinistä seurantaa suositellaan. Jos kreatiinikinaasiarvo on merkitsevästi suurentunut lähtötilanteessa (> 5 x viitearvojen ylärajan), se on mitattava uudestaan 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi. Jos kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa edelleen merkitsevästi suurentunut (> 5 x viitearvojen ylärajan), hoitoa ei pidä aloittaa.

##### Hoidon aikana

Jos fluvastatiinia käyttävällä potilaalla esiintyy lihasoireita, kuten lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, kreatiinikinaasiarvo on mitattava. Hoito tulee lopettaa, jos arvo on merkittävästi suurentunut (> 5 x viitearvojen ylärajan).

Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, hoidon lopettamista tulee harkita vaikka kreatiinikinaasiarvo olisikin  $\leq 5$  x viitearvojen ylärajan. Jos oireet menevät ohi ja kreatiinikinaasiarvo normalisoituu, fluvastatiinihoidon tai muun statiinihoidon uudelleen aloittamista pienimmällä mahdollisella annoksella voidaan harkita, kunhan potilasta seurataan tarkoin.

Myopatiariskin on raportoitu olevan suurentunut potilailla, jotka käyttävät immunosuppressiivisia lääkkeitä (kuten siklosporiinia), fibraatteja, nikotiinihappoa tai erytromysiiniä yhdessä muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen yksittäisiä myopatiatapauksia, kun fluvastatiinia on käytetty samanaikaisesti siklosporiinin tai kolkisiinien kanssa. Fluvastatiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta jos potilas samanaikaisesti käyttää tällaisia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on poikkeustapauksissa raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, etenkin pitkäaikaiskäytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Tämän haittavaikutuksen oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja potilaan yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, laihtuminen ja kuume). Jos potilaalle epäillään kehittyneen interstitiaalinen keuhkosairaus, on statiinihoito lopetettava.

#### *Pediatriset potilaat*

#### Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat lapset ja nuoret

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla pidempään kuin kahden vuoden ajan. Pitkäaikaishoidon mahdollisista vaikutuksista fyysiseen, henkiseen ja seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa. Lapsuudessa toteutetun fluvastatiinihoidon pitkäaikaistehoa sairastavuuteen ja kuolleisuuteen aikuisiässä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1).

Fluvastatiinia on tutkittu vain  $\geq 9$ -vuotiailla, heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla (ks. lisätietoja kohdasta 5.1). Koska lapsista ennen murrosikää on vain hyvin vähän kokemusta, on tämänikäisten lasten hoidon mahdollisia riskejä ja hyötyjä punnittava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

#### Fibraatit ja niasiini

Fluvastatiinin ja betsafibraatin, gemfibrotsiilin, siprofibraatin tai niasiinin (nikotiinihapon) samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta fluvastatiinin, tai toisen käytetyn lipidejä alentavan lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen. Koska myopatian ja/tai rabdomyolyyysin riskin on havaittu suurentuneen HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja edellä mainittujen lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä, on yhdistelmähoitoon hyödyt ja haitat punnittava tarkoin, ja näiden lääkeyhdistelmien käytössä ehdottomasti noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Kolkisiinit

Lihastoksisuutta, kuten lihaskipua ja -heikkoutta sekä rabdomyolyyysiä, on raportoitu yksittäisinä tapauksina samanaikaisen kolkisiinin käytön yhteydessä. Samanaikaisen hoidon hyödyt ja mahdolliset riskit on arvioitava huolellisesti, ja tällaisten yhdistelmien käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Siklosporiini

Munuaisierteen saaneilla potilailla suoritettujen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei fluvastatiinin ( $\leq 40$  mg:n vuorokausiannoksin) biologinen hyötyosuus olisi kliinisesti merkittävästi normaalia suurempi sellaisilla potilailla, jotka käyttävät itselleen jo vakiintuneita

siklosporiiniannoksia. Tulokset toisesta tutkimuksesta, jossa 80 mg fluvastatiinia annettiin munuaissiirteiden saaneille ja vakiintuneita siklosporiiniannoksia käyttäville potilaille, osoittivat fluvastatiinialtistuksen (AUC) sekä fluvastatiinin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) kasvaneen kaksinkertaisiksi verrattuna terveiltä tutkimushenkilöiltä aiemmin kerättyihin tietoihin. Vaikka tämä fluvastatiinipitoisuuden suureneminen ei ollutkaan kliinisesti merkitsevä, on yhdistelmän käytössä noudatettava varovaisuutta. Fluvastatiinin aloitus- ja ylläpitoannosten tulee olla mahdollisimman pieniä, jos lääkettä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa.

Samanaikaisen käytön yhteydessä fluvastatiinilla (40 mg:n sekä 80 mg:n annoksin) ei ollut vaikutuksia siklosporiinin biologiseen hyötyosuuteen.

#### Varfariini ja muut kumariinijohdannaiset

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä fluvastatiinin ja varfariinin (kerta-annos) yhteiskäyttö ei vaikuttanut haitallisesti varfariinipitoisuuksiin plasmassa tai protrombiiniaikaan verrattuna varfariinin käyttöön yksinään.

Verenvuotoa ja/tai protrombiiniajan pitenemistä on kuitenkin raportoitu yksittäisinä, hyvin harvinaisina tapauksina fluvastatiinia käyttävillä potilailla, joille on samanaikaisesti annettu varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia. Jos potilas saa varfariinia tai muita kumariinijohdannaisia, suositellaan protrombiiniajan seuranta fluvastatiinihoitoa aloitettaessa, lopetettaessa tai sen annostusta muutettaessa.

#### Rifampisiini

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, jotka aiemmin olivat saaneet rifampisiinia, fluvastatiinin biologinen hyötyosuus jäi noin 50 % tavallista pienemmäksi. Vaikka tällä hetkellä ei ole kliinistä näyttöä siitä, että fluvastatiinin lipidipitoisuuksia pienentävä teho muuttuisi, voi pitkäkestoista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoito) saavien potilaiden fluvastatiiniannosta olla syytä muuttaa riittävän lipidipitoisuuden alenemisen aikaansaamiseksi.

#### 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. Eräissä tutkimuksissa fluvastatiinin anto (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 % ja altistusta (AUC) noin 69 %, sekä 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 fluvastatiiniannosta suurennetaan 80 mg:aan vuorokaudessa.

#### Sappihappoja sitovat lääkkeaineet

Fluvastatiiniannos on otettava aikaisintaan 4 tunnin kuluttua resiniin (esim. kolestyramiinin) jälkeen, jotta vältettäisiin resiniin lääkeainetta sitovasta ominaisuudesta aiheutuvat, merkittävät yhteisvaikutukset.

#### Flukonatsoli

Kun fluvastatiinia annettiin terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, jotka aiemmin olivat saaneet flukonatsolia (CYP 2C9:n estäjä), tämä johti fluvastatiinialtistuksen suurenemiseen noin 84 %:lla ja fluvastatiinin huippupitoisuuden kasvuun noin 44 %:lla verrattuna normaaliin. Vaikkei tutkimuksessa havaittukaan kliinistä näyttöä fluvastatiinin turvallisuusprofiilin muuttumisesta niillä koehenkilöillä, jotka olivat aiemmin saaneet flukonatsolia 4 päivän ajan, on fluvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisessa käytössä noudatettava varovaisuutta.

#### Histamiini-H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat ja protonipumpun estäjät

Fluvastatiinin ja simetidiinin, ranitidiinin tai omepratsolin samanaikainen käyttö johtaa fluvastatiinin biologisen hyötöosuuden kasvuun, jolla ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

#### Fenytoiini

Fluvastatiinin samanaikaisen käytön aiheuttamat muutokset fenytoiinin farmakokinetiikassa ovat suhteellisen pienet, eikä niillä ole kliinistä merkitystä. Fenytoiinin tavanomainen plasmapitoisuuksien seuranta on näin ollen riittävä, jos fenytoiinia käytetään samanaikaisesti fluvastatiinin kanssa.

#### Sydän- ja verisuonilääkkeet

Fluvastatiinin ja propranololin, digoksiinin, losartaanin tai amlodipiinin samanaikaisessa käytössä ei esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Farmakokineettisten tietojen perusteella mihinkään erityiseen seurantaan tai annosmuutoksiin ei ole tarvetta, jos fluvastatiinia annetaan samanaikaisesti edellä mainittujen lääkeaineiden kanssa.

#### Itrakonatsoli ja erytromysiini

Fluvastatiinin samanaikainen anto voimakkaasti sytokromi P450 (CYP) 3A4:ää estävien itrakonatsolin ja erytromysiinin kanssa vaikutti vain hyvin vähän fluvastatiinin biologiseen hyötösuuteen. Kun huomioidaan tämän entsyymin vähäinen osallistuminen fluvastatiinin metaboliaan, ei muilla CYP3A4:n estäjillä (esim. ketokonatsolilla, siklosporiinilla) odoteta olevan vaikutusta fluvastatiinin biologiseen hyötösuuteen.

#### Greippimehu

Koska fluvastatiinilla ei ole yhteisvaikutuksia muiden CYP3A4:n substraattien kanssa, sillä ei oleteta olevan yhteisvaikutuksia greippimehunkaan kanssa.

### **4.6 Raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tietoa fluvastatiinin käytöstä raskauden aikana on vain rajoitetusti.

Koska HMG-CoA-reduktaasin estäjät vähentävät kolesterolin ja mahdollisesti myös biologisesti aktiivisten kolesterolijohdannaisten synteesiä, ne voivat vahingoittaa sikiötä jos niitä käytetään raskauden aikana. Näin ollen fluvastatiinin raskaudenaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lisääntymiskykyisten naisten on käytettävä luotettavaa raskauden ehkäisyä fluvastatiinihoidon aikana. Jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään fluvastatiinia, lääkkeen käyttö on lopetettava.

#### Imetys

Prekliinisten tutkimustietojen perusteella fluvastatiinin oletetaan erittyvän ihmisen rintamaitoon. Tietoa fluvastatiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen tai imeväisikäiseen lapseen ei ole riittävästi. Fluvastatiinin käyttö on kontraindisoitu imetyksen aikana.

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet lievät ruoansulatuselimistöön liittyvät oireet, unettomuus ja päänsärky.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavalla tavalla siten, että yleisimmät haittavaikutukset esitetään ensin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), yksittäistapaukset mukaan lukien. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Veri ja imukudos**

Hyvin harvinainen: Trombosytopenia

### **Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen: Anafylaktinen reaktio

### **Psyykkiset häiriöt**

Yleinen: Unettomuus

### **Hermosto**

Yleinen: Päänsärky

Hyvin harvinainen: Tuntoharhat, tuntohäiriöt, tuntoaistin heikkeneminen joka ilmenee tunnetusti myös hyperlipidemian yhteydessä

### **Verisuonisto**

Hyvin harvinainen: Verisuonitulehdus

### **Ruoansulatuselimistö**

Yleinen: Ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, pahoinvointi

Hyvin harvinainen: Haimatulehdus

### **Maksa ja sappi**

Hyvin harvinainen: Hepatiitti

### **Iho ja ihonalainen kudος**

Harvinainen: Yliherkkyysoireet, kuten ihottuma, nokkosihottuma

Hyvin harvinainen: Muut ihoreaktiot (esim. ekseema, dermatiitti, rakkulainen eksanteema)

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Harvinainen: Lihaskipu, lihasheikkous, myopatia

Hyvin harvinainen: Rabdomyolyyysi, lihastulehdus, lupuksen kaltaiset reaktiot

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on myös raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaisunet
- muistinmenetykset
- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- poikkeustapauksina interstitiaalinen keuhkosairaus; etenkin pitkäaikaishoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

### **Lapset**

Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat lapset ja nuoret

Fluvastatiinin turvallisuusprofiili on samankaltainen heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Turvallisuus arvioitiin kahdessa avoimessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 114 iältään 9–17-vuotiasta potilasta. Kummassakaan kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu kasvuun eikä sukupuoliseen kypsymiseen kohdistuvia vaikutuksia. Tutkimuksissa ei kuitenkaan pystytty tehokkaasti havaitsemaan hoidon kaikkia vaikutuksia näihin seikkoihin.

Laboratoriokokeisiin liittyvät löydökset

Biokemiallisia poikkeavuuksia maksan toiminnassa on todettu HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja muiden lipidejä alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä. Kontrolloituja kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten analyysit osoittivat alaniini-aminotransferaasin tai aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuuksien suurentuneen yli kolminkertaisiksi verrattuna viitearvojen ylärajan 0,2 %:lla niistä potilaista jotka käyttivät 20 mg fluvastatiinia vuorokaudessa, 1,5 - 1,8 %:lla potilaista jotka saivat 40 mg fluvastatiinia vuorokaudessa, 1,9 %:lla potilaista jotka saivat 80 mg fluvastatiinia

vuorokaudessa ja 2,7 - 4,9 %:lla potilaista jotka käyttivät 2 x 40 mg fluvastatiinia vuorokaudessa. Suurin osa niistä potilaista, joilla tällaisia biokemiallisia löydöksiä todettiin, olivat oireettomia. Hyvin pienellä potilasjoukolla (0,3 - 1,0 %:lle) kreatiinikinaasin pitoisuuden todettiin nousseen > 5 x viitearvojen ylärajan.

#### **4.9 Yliannostus**

Kokemusta fluvastatiinin yliannostuksesta on toistaiseksi vain rajallisesti. Fluvastatiinin yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä hoitoa. Yliannostuksen yhteydessä potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja hänelle on aloitettava elintoimintoja tukeva hoito tarpeen mukaan. Maksan toimintaa kuvaavia arvoja ja kreatiinikinaasin pitoisuuksia seerumissa on seurattava.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA04

Fluvastatiini on täysin synteettinen kolesterolipitoisuutta pienentävä aine, joka estää kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka katalysoi HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi, joka on sterolien, myös kolesterolin, esiaste. Fluvastatiini vaikuttaa pääosin maksassa. Lääkeaine esiintyy pääasiallisesti raseemisena seoksena, jonka komponenteista toinen erytroenantiomeereistä aikaansaa lääkeaineen farmakologiset vaikutukset. Kolesterolin biosynteesin esto pienentää maksasolujen kolesterolipitoisuutta, mikä stimuloi LDL-reseptorien synteesiä ja tehostaa siten LDL-hiukkasten soluunottoa. Näiden mekanismien ansiosta plasman kolesterolipitoisuus pienenee.

Fluvastatiini pienentää hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavien henkilöiden kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, apolipoproteiini B:n ja triglyseridien pitoisuutta. Lisäksi se suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta.

Tyypin Ila tai Iib hyperlipoproteinemiaa sairastavilla potilailla tehdyissä 12 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa fluvastatiinia annettiin yksinään 1 621 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 olivat saaneet aikaan annosriippuvaisen kokonaiskolesterolipitoisuuden, LDL-kolesterolipitoisuuden, apolipoproteiini B:n pitoisuuden ja triglyseridipitoisuuden pienenemisen sekä HDL-kolesterolipitoisuuden suurenemisen (ks. taulukko).

Kolmessa pivotaalitutkimuksessa fluvastatiinia annettiin 80 mg vuorokausiannoksin yli 800 potilaalle 24 viikkoa kestäneen ns. aktiivihoitojakson ajan. Tuloksia verrattiin fluvastatiinihoitoon 40 mg annoksin joko kerran tai kaksi kertaa päivässä. Kerran vuorokaudessa annetut 80 mg:n annokset pienensivät kokonaiskolesterolipitoisuutta, LDL-kolesterolipitoisuutta, triglyseridipitoisuutta ja apolipoproteiini B:n pitoisuutta merkittävästi (ks. taulukko).

Hoitovaste oli vakiintunut hyvin kahden viikon kuluessa, ja suurin vaste saavutettiin neljän viikon kuluessa hoidon alusta. Neljä viikkoa kestäneen hoidon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen mediaani oli 38 % ja viikolla 24 (päätetapahtuma) LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen mediaani oli 35 %. HDL-kolesterolipitoisuuden todettiin myös suurentuneen merkittävästi.

Taulukko. Lipidiparametrien prosentuaalisten muutosten mediaanit lähtötilanteesta tutkimusviikkoon 24 lumelääkekontrolloiduissa (20 ja 40 mg fluvastatiinia sisältävät tutkimusvalmisteet) sekä aktiivisella vertailuvalmisteella (80 mg fluvastatiiniannosten vaikutusten selvittäminen) suoritetuissa fluvastatiinitutkimuksissa.

Kokonaiskolesteroli			Triglyseridit		LDL-kolesteroli		Apolipo-proteiini-B		HDL-kolesteroli	
Annos	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
<b>Kaikki potilaat</b>										
fluvastatiini 20 mg <sup>1</sup>	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
fluvastatiini 40 mg <sup>1</sup>	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
fluvastatiini 40 mg kahdesti päivässä <sup>1</sup>	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
fluvastatiini 80 mg <sup>2</sup>	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
<b>Lähtötason triglyseridit ≥ 200 mg/dl</b>										
fluvastatiini 20 mg <sup>1</sup>	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
fluvastatiini 40 mg <sup>1</sup>	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
fluvastatiini 40 mg kahdesti päivässä <sup>1</sup>	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
fluvastatiini 80 mg <sup>2</sup>	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

<sup>1</sup> Luvut perustuvat 12 lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta saatuihin tietoihin

<sup>2</sup> Luvut perustuvat kolmesta 80 mg fluvastatiinin vuorokausiannoksin toteutetuista ja 24 viikkoa kestäneistä tutkimuksista saatuihin tietoihin

Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) -tutkimuksessa fluvastatiinin tehoa sepelvaltimoiden ateroskleroosissa arvioitiin kvantitatiivisella sepelvaltimoangiografialla mies- ja naispuolisilla potilailla (ikä 35 - 75 vuotta), joilla oli sepelvaltimotauti ja joiden LDL-kolesterolipitoisuus lähtötalanteessa oli 3,0 - 4,9 mmol/l (115 - 190 mg/dl). Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 429 potilasta hoidettiin joko 40 mg:lla fluvastatiiniavrk tai lumelääkkeellä. Kvantitatiiviset sepelvaltimoiden angiogrammit arvioitiin lähtötalanteessa sekä 2,5 vuoden hoidon jälkeen, ja angiogrammit olivat arviointikelpoiset 340 potilaalla 429 potilaasta. Fluvastatiinihoidon todettiin 2,5 vuoden aikana hidastaneen sepelvaltimoiden ateroskleroottisten leesioiden etenemistä 0,072 mm (95 %:n luottamusväli, kun hoidolla saatu ero vaihteli välillä -0,1222 - -0,022 mm) ilmaistuna luumenin pienimmän läpimitan muutoksena (eteneminen fluvastatiinilla -0,028 mm ja lumelääkkeellä -0,100 mm). Suoraa korrelaatiota angiografialöydösten ja kardiovaskulaaritapahtumien riskin välillä ei ole osoitettu.

Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) -tutkimuksessa fluvastatiinin vaikutusta sydämeen kohdistuviin vaikeisiin haittatapahtumiin (MACE, eli sydänkuolemat, ei-fataalit sydäninfarktit ja sepelvaltimoiden revaskularisaatio) arvioitiin sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla joille oli tehty onnistuneesti ensimmäinen sepelvaltimoiden pallolaajennustoimenpide. Tutkittavat olivat miehiä ja naisia (iältään 18–80-vuotiaita), joiden lähtötalanteen kokonaiskolesterolipitoisuus oli 3,5–7,0 mmol/l (135–270 mg/dl).

Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa fluvastatiini (n = 844) vähensi ensimmäisen sydämeen kohdistuvan vakavan haittatapahtuman (MACE) riskiä merkittävästi [eli 22 % (p = 0,013) verrattuna lumelääkkeeseen (n = 833)], kun fluvastatiinia käytettiin 80 mg vuorokausiannoksin 4 vuoden ajan. Ensijainen MACE-päätetapahtuma todettiin 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 huomattavat aikuistyyppin diabetesta sairastavilla potilailla sekä sellaisilla potilailla, joilla oli usean suonen sepelvaltimotauti.

## Pediatriiset potilaat

### *Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat lapset ja nuoret*

Fluvastatiinin turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitu 9–16-vuotiailla, heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla kahdessa kaksi vuotta kestäneessä, avoimessa, kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa.

Tutkimuksissa 114 potilasta (66 poikaa ja 48 tyttöä) sai fluvastatiinihoitoa, joka annettiin joko 20–40 mg:n kapseleina kahdesti vuorokaudessa tai 80 mg:n depottabletteina kerran vuorokaudessa siten, että annosta muutettiin LDL-kolesterolipitoisuuden mukaan.

Ensimmäiseen tutkimukseen osallistui 29 esimurrosikäistä, 9–12-vuotiasta poikaa, joiden LDL-kolesteroliarvo oli yli 90. persentiilin ikään nähden ja joiden vanhemmista toisella oli primaarinen hyperkolesterolemia ja joilla oli joko ennenaikaista iskeemistä sydäntautia suvussa tai jänneksantomia. Lähtötilanteessa keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus oli 226 mg/dl eli 5,8 mmol/l (vaihteluväli 137–354 mg/dl eli 3,6–9,2 mmol/l). Fluvastatiinin aloitusannos oli kaikkien potilaiden osalta 20 mg/vrk. Annosta muutettiin kuuden viikon välein, ensin 40 mg:aan vuorokaudessa ja sitten 80 mg:aan vuorokaudessa (40 mg x 2). Tavoitteena oli LDL-kolesteroliarvo 96,7–123,7 mg/dl (2,5 mmol/l–3,2 mmol/l).

Toiseen tutkimukseen osallistui 85 mies- ja naispuolista, 10–16-vuotiasta potilasta, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli > 190 mg/dl (eli > 4,9 mmol/l), tai > 160 mg/dl (eli > 4,1 mmol/l) yhdessä yhden tai useamman sepelvaltimotaudin riskitekijän kanssa, tai joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli > 160 mg/dl (eli > 4,1 mmol/l) ja joilla lisäksi oli todettu LDL-reseptorin toimintahäiriö. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa 225 mg/dl eli 5,8 mmol/l (vaihteluväli 148–343 mg/dl eli 3,8–8,9 mmol/l). Fluvastatiinin aloitusannos oli kaikkien potilaiden osalta 20 mg/vrk. Annosta muutettiin kuuden viikon välein, ensin 40 mg:aan vuorokaudessa ja sitten 80 mg:aan vuorokaudessa siten, että hoidon tavoitteena oli LDL-kolesteroliarvo < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l). Tutkimukseen osallistuneista potilaista 70 olivat murrosikäisiä tai jo murrosiän ohittaneita (tehon arvioinnin n = 69).

Ensimmäisessä tutkimuksessa (esimurrosikäisillä pojilla) 20–80 mg:n vuorokausiannos fluvastatiinia pienensi plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 21 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 27 %. Hoidon avulla saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli keskimäärin 161 mg/dl eli 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) 20–80 mg:n vuorokausiannos fluvastatiinia pienensi plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 22 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 28 %. Hoidon avulla saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli keskimäärin 159 mg/dl eli 4,1 mmol/l (vaihteluväli 90–295 mg/dl eli 2,3–7,6 mmol/l).

Kummassakin tutkimuksessa annos suurennettiin enimmäisannokseen (80 mg/vrk) suurimmalla osalla potilaista (83 %:lla ensimmäisessä tutkimuksessa ja 89 %:lla toisessa tutkimuksessa). Tutkimusten päättyessä 26–30 % potilaista oli saavuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden tavoitearvon (< 130 mg/dl eli < 3,4 mmol/l) kummassakin tutkimuksessa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Liuosmuotoinen fluvastatiini imeytyi terveillä vapaaehtoisilla nopeasti ja täydellisesti (98-prosenttisesti), kun se otettiin suun kautta tyhjään mahaan. Fluvastatiinin imeytymisnopeus on suun kautta otettuna lähes 60 % hitaampi, jos otetaan 80 mg suun kautta depotvalmisteena verrattuna tavallisiin kapseleihin, ja tällöin fluvastatiinin keskimääräinen viipymisaika (mean residence time) pitenee noin neljä tuntia. Jos lääke otetaan ruuan kanssa, imeytyminen hidastuu.

### Jakautuminen

Fluvastatiini vaikuttaa pääasiallisesti maksassa, jossa se myös pääosin metaboloituu. Fluvastatiinin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on veressä esiintyvien systeemisten pitoisuuksien perusteella

arvioitu olevan 24 %. Fluvastatiinin näennäinen jakautumistilavuus ( $V_z$ ) on 330 l. Yli 98 % verenkierrossa olevasta lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin, eikä fluvastatiinipitoisuus plasmassa tai varfariinin, salisyylihapon tai glyburidin läsnäolo vaikuta tähän sitoutumiseen.

#### Biotransformaatio

Fluvastatiini metaboloituu pääosin maksassa. Verenkierrossa havaittavat pääkomponentit ovat fluvastatiini ja farmakologisesti inaktiivinen metaboliitti N-desisopropyylipropionihappo. Hydroksyloituneet metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia, mutta niitä ei tavata systeemisestä verenkierrosta. Fluvastatiinilla on useita vaihtoehtoisia sytokromi P450 (CYP450) -reittejä, joten fluvastatiinin metabolia on suhteellisen epäherkkä CYP450:n estolle.

Fluvastatiinin on todettu estävän vain CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien yhdisteiden biotransformaatiota. 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 annettiin tritiumilla merkittyä fluvastatiinia, virtsasta määritettiin 6 % ja ulosteesta 93 % radioaktiivisuudesta. Fluvastatiinin osuus oli alle 2 % erittyneen radioaktiivisuuden kokonaismäärästä. Fluvastatiinin plasmapuhdistuman on ihmisellä laskettu olevan  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa ei viittaa fluvastatiinin kumuloitumiseen käytettäessä 80 mg:n vuorokausiannosta. Fluvastatiinin eliminaation puoliintumisaika on  $2,3 \pm 0,9$  tuntia 40 mg:n oraalisen annoksen jälkeen.

#### Erytispotilasryhmät

Keskivertoväestössä potilaan ikä tai sukupuoli ei vaikuta fluvastatiinin pitoisuuksiin plasmassa. Keskimääräistä tehokkaampaa hoitovastetta nähtiin kuitenkin naisilla ja iäkkäillä henkilöillä. Koska fluvastatiini erittyy pääasiassa sapen kautta ja koska sillä lisäksi on merkittävä alkureitin metabolia, lääkeaineen elimistön kertymisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavat lapset ja nuoret

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavissa lasten osalta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille niiden vaikutusten lisäksi, jotka lääkeaineen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella ovat odotettavissa. Toksisuustutkimuksissa havaittiin lukuisia HMG-CoA-reduktaasin estäjille tyypillisiä muutoksia. Kliinisten havaintojen perusteella suositellaan potilaiden maksan toimintakokeiden seurantaa (ks. kohta 4.4). Muut eläinkokeissa todetut toksiset ominaisuudet olivat joko epäolennaiset ihmiskäytön kannalta, tai vaihtoehtoisesti niitä esiintyi vain sellaisilla annoksilla, jotka riittävällä turvallisuusmarginaalilla ylittivät sallitun enimmäisannoksen aikaansaaman maksimialtistuksen ihmisillä, jolloin havaintojen kliininen merkitys jäi suhteellisen merkityksettömäksi. Huolimatta kolesterolin teoreettisesta vaikutuksesta alkionkehitykseen, eläintutkimuksissa ei havaittu viitteitä fluvastatiinin alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Karrageeni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hydroksipropyyliselluloosa

Hypromelloosi 6cP

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 8000

Punainen rautaoksidi (E 172)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

**6.4 Säilytys**

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

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus.

Fluvastatin ratiopharmin pakkauskoot ovat 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ja 490 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23581

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.01.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.10.2011