

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluvastatin Actavis, 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine on fluvastatiin (fluvastatiinnaatriumina).

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 84,48 mg fluvastatiinnaatriumi, mis võrdub 80 mg vaba fluvastatiinhappega.

INN. *Fluvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Kollane, ümmargune, kaksikkumer tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Düslipideemia

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

##### Sekundaarne preventioon südame isheemiatõve korral

Raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste sekundaarne preventioon südame isheemiatõvega täiskasvanutel pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (vt lõik 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### *Täiskasvanud*

##### Düslipideemia

Enne ravi alustamist Fluvastatin Actavis 80 mg-ga, tuleb patsiendile kohaldada standardne kolesterooli sisaldust vähendav dieet, mida tuleb järgida kogu ravi ajal.

Alg- ja säilitusannus on individuaalne ja sõltub LDL-kolesterooli algtasemest ja ravi eesmärgist.

Soovitatav annus on vahemikus 20...80 mg päevas. Patsientidel, kellel on eesmärk langetada LDL-C < 25% võib kasutada algannusena 20 mg fluvastatiini, manustatuna õhtuti. Patsientidel, kellel on eesmärk langetada LDL-C  $\geq$ 25% on soovitatav kasutada algannusena 40 mg fluvastatiini, manustatuna õhtuti. Annust võib suurendada kuni 80 mg-ni päevas, manustatuna ühekordse annusena (üks Fluvastatin Actavis 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett) mistahes ajal päeva jooksul või 40 mg fluvastatiini kaks korda päevas (hommikul ja õhtul).

Fluvastatin Actavis on saadaval ainult 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastava tabletina. 20 ja 40 mg annuse manustamiseks tuleb kasutada teisi fluvastatiini preparaate.

Antud annusega saavutatakse maksimaalne lipiide alandav efekt nelja nädala jooksul. Annust võib korrigeerida vajadusel iga nelja või enama nädala järel.

#### Sekundaarne preventatsioon südame isheemiatõve korral

Südame koronaartõvega patsientidel pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni on sobiv ööpäevane annus 80 mg.

Fluvastatin Actavis 80 mg on efektiivne monoterapiana. Kui Fluvastatin Actavis 80 mg kombineeritakse kolestüramiiniga või mõne teise resiiniga, tuleks fluvastatiini manustada vähemalt 4 tundi pärast resiini, vältimaks olulist ravimitevahelist koostoimet fluvastatiini seondumisel resiiniga. Juhtudel, kus kombineerimine fibraadi või niatsiiniga on vajalik, tuleb kaasuva ravi kasu ja riski suhet hoolikalt analüüsida (fibraatide või niatsiiniga kasutamise kohta vt lõik 4.5).

#### Lapsed

##### Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Enne ravi alustamist Fluvastatin Actavis 80 mg tablettidega 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel, peab patsient olema viidud standardsele kolesterooli sisaldust vähendavale dieedile, mida tuleb järgida kogu ravi ajal.

Soovitav algannus on 20 mg fluvastatiini. Ravimi annuseid tuleb kohaldada 6-nädalaste intervallidega. Annused tuleb määrata individuaalselt vastavalt LDL-C algväärtusele ja soovitud ravieesmärgile. Maksimaalne päevannus 80 mg manustatakse kas 40 mg fluvastatiini kaks korda päevas või üks Fluvastatin Actavis 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett üks kord päevas.

Fluvastatin Actavis on saadaval ainult 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastava tabletina. 20 ja 40 mg annuse manustamiseks tuleb kasutada teisi fluvastatiini preparaate.

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

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

#### Neerukahjustus

Fluvastatin Actavis 80 mg metaboliseerub maksas, ja vaid alla 6% annusest eritub uriiniga. Fluvastatiini farmakokineetika ei muutu kerge kuni raske neerupuudulikkuse korral. Seega nendel patsientidel ei ole vaja annust muuta, kuid piiratud kogemuste tõttu annusega >40 mg/ööpäevas raske neerupuudulikkuse korral (CrCL <0,5 ml/sek või 30 ml/min), tuleb nende annustega alustada ettevaatusega.

#### Maksakahjustus

Fluvastatin Actavis 80 mg on vastunäidustatud ägeda maksahaiguse või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiva suurenemise korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Eakad

Annuse kohaldamine selles populatsioonis ei ole vajalik.

#### Manustamisviis

Fluvastatin Actavis 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti võib võtta ilma või koos toiduga ja see tuleb neelata koos klaasitäie veega tervelt alla.

### **4.3 Vastunäidustused**

Fluvastatin Actavis on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus fluvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.
- patsientidele, kelle esineb äge maksahaigus või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiv suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).
- raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Maksafunktsioon

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

Nagu kõigi teiste lipiidide sisaldust vähendavate ravimite puhul, on enne ravi algust, 12. nädalal pärast ravi alustamist või annuse suurendamist ja perioodiliselt ravi käigus kõikidel patsientidel soovitatav teha maksafunktsiooni testid. Juhul, kui aspartaadi aminotransferaasi (AST) võialaniini aminotransferaasi (ALT) aktiivsus ületab püsivalt 3 korda normi ülemise piiri, tuleb ravi lõpetada. Väga harva on tekkinud ravimist põhjustatud hepatiit, mis möödus pärast ravi lõpetamist.

Ettevaatus on vajalik, kui Fluvastatin Actavis't kasutatakse haigete ravimisel, kellel on anamneesis maksahaigus või alkoholi liigtarvitamine.

##### Skeletilihased

Fluvastatiini kasutamisel on müopaatia esinemisest teatatud harva. Müosiiti ja rbdomüolüüsi on tekkinud väga harva. Müopaatiat, müosiiti või rbdomüolüüsi tuleb kahtlustada juhtudel, kui patsiendil esineb seletamatu difuusne lihasvalu, lihaste suurenenud tundlikkus või lihasnõrkus ja/või seerumi kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse märkimisväärne suurenemine. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teataksid kohe seletamatust lihasvalust, lihaste suurenenud tundlikkusest või lihasnõrkusest, eriti kui lisanduvad halb enesetunne ja palavik.

##### Kreatiinkinaasi määramine

Hetkel ei ole tõestatud, et statiinravi saavatel asümptomaatilistel patsientidel oleks vajalik rutiinselt määrata plasma üldist CK-d või teisi lihaskahjustuse markereid. Kui peetakse vajalikuks kreatiinkinaasi määramist, siis tuleb välistada eelneva pingutust nõudva füüsilise aktiivsuse esinemine või muud tõenäolised kreatiinkinaasi tõusu põhjustavad asjaolud, mis võiksid tingida tulemuste väärtõlgendamise.

##### Enne ravi

Nagu teistegi statiinide puhul, peab fluvastatiinravi määrav arst olema ettevaatlik, kui tegemist on rbdomüolüüsile ja selle tüsistustele disponeeritud patsientidega. Kreatiinkinaasi määramine on enne fluvastatiini ravi alustamist vajalik järgmistel juhtudel:

- neerukahjustus,
- hüpotüreosis,
- anamneesis või perekonnaanamneesis pärilike lihashaiguste esinemine,
- anamneesis lihaskahjustus statiin- või fibraatravi foonil,
- alkoholi liigtarvitamine,
- sepsis,
- hüpotensioon,
- lihaste liigne treenitus,
- suur kirurgiline operatsioon,
- raske metaboolne, endokriinne või elektrolüütide tasakaalu häire,

- eakatel (vanemad kui 70-aastased) tuleb kaaluda selliseid määramisi, vastavalt teiste rabadomüolüüsi soodustavate tegurite olemasolule.

Nendel juhtudel tuleb arvestada kasu/kahju suhet ning soovitatav on patsiente regulaarselt jälgida. Kui kreatiinkinaasi tase on märkimisväärselt tõusnud (üle 5 korra normi ülemisest piirist), tuleb tulemuse kinnitamiseks teha 5...7. päeval kordusanalüüsid. Kui tase on endiselt kõrge (üle 5 korra normi ülemisest piirist), ei ole soovitatav raviga alustada.

#### Ravi foonil

Kui fluvastatiinravi käigus ilmnevad lihasvalu, lihasnõrkus või krambid, on vajalik kreatiinkinaasi taseme määramine. Ravi tuleb katkestada, kui kreatiinkinaasi väärtus on märkimisväärselt tõusnud (üle 5 korra normi ülemisest piirist).

Kui lihassümptomid on tõsised ja segavad igapäevast elu, isegi mõõdukalt tõusnud kreatiinkinaasi taseme juures (kuni 5 korda normi ülemisest piirist), võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Kui sümptomid taanduvad ning kreatiinkinaasi tase normaliseerub, võib kaaluda edasist ravi fluvastatiini või mõne teise statiiniga, pideva järelvalve all ja kasutades väikseimat annust.

Müopaatia oht on teadaolevalt suurem teiste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite manustamisel koos immunosupressiivsete ravimite (sh tsüklosporiin), fibraatide, nikotiinhappe või erütromütsiiniga. Turuletulekujärgselt on teatatud üksikutest müopaatia juhtudest fluvastatiini ja tsüklosporiini ning fluvastatiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel. Sellist kaasuvat ravi saavatel patsientidel tuleb Fluvastatin Actavis't kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Üksikjuhtudel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest mõnede statiinide, eriti pikaajalisel, kasutamisel (vt lõik 4.8). Iseloomulikud tunnused võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ning üldine tervisliku seisundi halvenemine (kurnatus, kehakaalu kaotus ja palavik). Kui on kahtlus, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiin-teraapia katkestada.

#### Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui ravimklass tõstavad vere glükoositaset ja mõnedel kõrge diabeediriskiga patsientidel võib tekkida ravi vajav hüperglükeemia. Vaskulaarse riski vähendamine statiinidega kompenseerib siiski antud riski ja seetõttu ei tohiks see olla põhjus peatada statiinravi. Riskigrupi patsiente (vere glükoositase tühja kõhuga on 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, tõusnud triglütseriidide tase, kõrge vererõhk) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt, vastavalt riiklikele ravijuhistele.

#### Lapsed

##### *Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid*

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole ravimi efektiivsust ja ohutust pikema kui 2-aastase raviperioodi jooksul uuritud. Mõju kohta füüsilisele, intellektuaalsele ja sugulisele küpsusele pikemaajalise ravi puhul andmed puuduvad. Lapseeas rakendatud fluvastatiinravi pikaajalist toimet haigestumuse ja suremuse vähendamisel täiskasvanueas ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Fluvastatiini on uuritud ainult 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (üksikasju vt lõik 5.1). Prepuberteedialiste lastega on kogemused väga vähesed, enne ravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda kasu-riski suhet.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### *Fibraadid ja niatsiin*

Besafibraadi, gemfibrosiili, tsiprofibraadi või niatsiini (nikotiinhappe) manustamine koos fluvastatiiniga ei avalda kliiniliselt olulist toimet fluvastatiini ega teiste lipiididesisaldust vähendavate ravimite biosaadavusele. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos mõne nimetatud molekuliga saanud patsientidel on täheldatud suurenenud müopaatia ja/või rabdomüolüüsi riski, tuleb hoolega kaaluda samaaegset ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske ning kasutada selliseid kombinatsioone väga ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

### *Kolhitsiinid*

Üksikjuhtudel on kolhitsiiniga koosmanustamisel täheldatud müotoksilisust, k.a lihasvalu ja nõrkust ning rabdomüolüüsi. Samaaegse ravi riski ja kasu suhet tuleb hoolikalt kaaluda ning seda kombinatsiooni tohib kasutada ainult ettevaatusega (vt lõik 4.4).

### *Tsüklosporiin*

Uuringud siirdatud neeruga patsientidega näitavad, et stabiilset tsüklosporiinravi saavatel patsientidel ei suurene fluvastatiini (kuni 40 mg/ööpäevas) biosaadavus kliiniliselt olulisel määral. Ühes teises uuringus, kus stabiilset tsüklosporiinravi saavatele siirdatud neeruga patsientidele manustati 80 mg fluvastatiini prolungeeritult vabastavaid tablette, suurenesid fluvastatiini ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) kaks korda, võrrelduna tervete katsealuste varasemate andmetega. Kuigi fluvastatiini taseme tõus ei olnud kliiniliselt märkimisväärne, tuleb seda kombinatsiooni kasutada ettevaatusega. Kui kasutatakse koos tsüklosporiiniga, peab fluvastatiini annus ravi alustamisel ja säilitusravi ajal olema nii väike kui võimalik.

Fluvastatiin 40 mg ja 80 mg kapslid ja fluvastatiini 80 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ei mõjutanud koosmanustamisel tsüklosporiini biosaadavust.

### *Varfariin ja teised kumariini derivaadid*

Tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud fluvastatiini ja varfariini (üksikannus) kooskasutamine varfariini sisaldust plasmas ja protrombiini aega võrreldes ainult varfariini kasutamisega. Siiski on väga harva teatatud üksikutest verejooksudest ja/või protrombiiniaja suurenemisest patsientidel, kellele manustati fluvastatiini samaaegselt varfariini või teiste kumariini derivaatidega. Varfariini või teisi kumariini derivaate saavatel patsientidel on soovitatav fluvastatiinravi alustamisel, lõpetamisel või annuse muutmisel jälgida protrombiiniaega.

### *Rifampitsiin*

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, keda eelnevalt raviti rifampitsiiniga (rifampiiniga), vähenes fluvastatiini biosaadavus ligikaudu 50%. Kuigi praegu puuduvad kliinilised tõestusmaterjalid selle kohta, et rifampitsiini samaaegne manustamine vähendab fluvastatiini lipiididesisaldust mõjustavat toimet, peaks fluvastatiini lipiide langetava soovitud toime saavutamiseks pikaajalist rifampitsiinravi saavatel patsientidel (nt tuberkuloosi ravis) fluvastatiini annust muutma.

### *Suukaudsed diabeedivastased ravimid*

Patsientidel, kes kasutavad II tüüpi ehk insuliinsõltumatu diabeedi (NIDDM) raviks suukaudseid sulfonüüluurea preparaate (nt glibenklamiid [gliburiid], tolbutamiid), ei põhjusta fluvastatiini lisamine glükeemilise kontrolli kliiniliselt olulisi muutusi. Glibenklamiidravi saanud NIDDM patsientidel (n=32) suurenesid fluvastatiini manustamisel (40 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul) glibenklamiidi keskmine  $C_{max}$ , AUC ja  $T_{1/2}$  vastavalt ligikaudu 50%, 69% ja 121%. Glibenklamiid (annuses 5 kuni 20 mg päevas) suurendas fluvastatiini  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 44% ja 51%. Selles uuringus ei täheldatud glükoosi, insuliini ja C-peptiidide taseme muutusi. Kuid patsiente, kes saavad samaaegset ravi glibenklamiidi (gliburiidi) ja fluvastatiiniga, tuleb vastavalt jälgida, kui fluvastatiini annus ületab 80 mg ööpäevas.

### *Sapphapete sekvestrandid*

Resiinide seondumisest tingitud koostoime vältimiseks tuleb fluvastatiini manustada vähemalt 4 tundi pärast resiini (nt kolestüramiin).

#### *Flukonasool*

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, keda eelnevalt oli ravitud flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitor), täheldati fluvastatiini ekspositsiooni ja maksimaalse kontsentratsiooni suurenemist vastavalt 84% ja 44%. Fluvastatiini ja flukonasooli samaaegsel kasutamisel tuleks olla ettevaatlik, kuigi kliiniliselt ei leidnud kinnitust fluvastatiini ohutusprofiili muutumine neil patsientidel, kes eelnevalt olid nelja päeva jooksul saanud flukonasooli.

#### *Histamiin-2-retseptorite antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid*

Fluvastatiini manustamine koos tsimetidiini, ranitidiini või omeprasooliga suurendab fluvastatiini biosaadavust, kuid see ei oma kliinilist tähtsust.

#### *Fenütoiin*

Üldised farmakokineetilised muutused fluvastatiini ja fenütoiini koosmanustamisel on suhteliselt väikesed ega oma kliinilist tähtsust. Seega fluvastatiiniga koosmanustamisel piisab täiesti fenütoiini plasmasisalduse rutiinsest jälgimisest.

#### *Kardiovaskulaarsed ained*

Propranolooli, digoksiini, losartaani, klopidogreeli või amlodipiini manustamisel koos fluvastatiiniga ei ilmne kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Tuginedes farmakokineetilistele andmetele ei ole jälgimine või annuse muutmine fluvastatiini ja nende ravimite koosmanustamise korral vajalik.

#### *Itrakonasool ja erütromütsiin*

Fluvastatiini manustamine koos tugevatoimeliste tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitorite itrakonasooli ja erütromütsiiniga mõjutab fluvastatiini biosaadavust vaid vähesel määral. Kuna see ensüüm osaleb fluvastatiini metabolismis vähesel määral, võib eeldada, et ka teised CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool ja tsüklosporiin) ei mõjuta tõenäoliselt fluvastatiini biosaadavust.

#### *Greipfruudi mahl*

Tuginedes andmetele, et fluvastatiinil ei ole koostoimeid teiste CYP3A4 substraatidega, ei tohiks fluvastatiinil koostoimet olla ka greipfruudi mahlaga.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Kui patsient rasestub ravi ajal Fluvastatin Actavis'ega, tuleb ravi katkestada.

### Rasedus

Fluvastatiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

Kuna HMGCoA- reduktaasi inhibiitorid pidurdavad kolesterooli ja tõenäoliselt ka teiste kolesteroolist tekkivate bioloogiliselt aktiivsete ainete sünteesi, võib nende kasutamine raseduse ajal loodet kahjustada. Seega on Fluvastatin Actavis raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Imetamine

Prekliiniliste andmete põhjal on oodata fluvastatiini eritumist inimese rinnapiima. Ei ole piisavalt informatsiooni fluvastatiini mõju kohta vastündinutele/imikutele.

Fluvastatin Actavis on imetavatele naistele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Loomkatsetes ei täheldatud toimet isas- ja emasloomade viljakusele.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on keskmised seedetrakti sümptomid, unetus ja peavalu.

Kõrvaltoimed (Tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduste kaupa, alates kõige sagedamini esinevast. Igas esinemissageduste grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks on iga kõrvaltoime sagedus esitatud sageduskategoorias, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Kõrvaltoimed**

### **Vere ja lümfisüsteemi häired**

Väga harv trombotsütopeenia

### **Immuunsüsteemi häired**

Harv ülitundlikkusreaktsioonid (nahalööve, urtikaaria)

Väga harv anafülaktiline reaktsioon

### **Psühhiaatrilised häired**

Sage unetus

### **Närvisüsteemi häired**

Sage peavalu

Väga harv paraesteesia, düsesteesia, hüpoesteesia, mis on teadaolevalt seotud ka kaasuva hüperlipideemiaga.

### **Vaskulaarsed häired**

Väga harv vaskuliit

### **Seedetrakti häired**

Sage iiveldus, kõhuvalu, düspepsia

Väga harv pankreatiit

### **Maksa ja sapiteede häired**

Väga harv hepatiit

### **Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

Väga harv angioödem, näoturse ja muud nahareaktsioonid (nt ekseem, dermatiit, bulloosne eksanteem)

### **Lihaskoe ja sidekoe kahjustused**

Harv müalgia, lihasnõrkus, müopaatia

Väga harv rabdomüolüüs, *lupus erythematosus*-sarnased reaktsioonid, müosiit

### **Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired**

Teadmata\*: erektsioonihäired

### **Uuringud**

Sage: vere kreatiniinfosfokinaasi tõus, vere transaminaaside aktiivsuse tõus

---

\* Fluvastatiini turuletulekujärgselt spontaanselt esitatud ja kirjandusel põhinevad kõrvaltoimed. Kuna need kõrvaltoimed on esitatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonist, siis ei ole võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust ja seetõttu on esinemissagedus kategoriseeritud kui teadmata.

### Klassiefekt

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud mõnede statiinide kasutamise ajal:

- unehäired, sh unetus ja luupainajad
- mälukaotus
- seksuaalfunktsiooni häired
- depressioon
- erandjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi puhul (vt lõik 4.4).
- suhkurtõbi: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust/ puudumisest (vere glükoositase tühja kõhuga  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, tõusnud triglütseriidide tase, anamneesis hüpertensioon).

### Lapsed

#### *Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid*

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel hinnati fluvastatiini ohutusprofiili 114-l 9...17-aastaselt patsiendil kahes avatud mittevõrreldavas kliinilises uuringus ning leiti, et see on sarnane täiskasvanute omale. Kummaski uuringus ei täheldatud toimet kasvule ja seksuaalsele küpsemisele. Kuid nende uuringute andmed avastamiseks ravi mistahes toimet selles valdkonnas on vähesed.

### Laboratoorsed näitajad

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja teiste lipiidide sisaldust vähendavate ravimite kasutamisel on täheldatud maksafunktsiooni biokeemiliste näitajate muutusi. Tuginedes kontrollitud kliiniliste uuringute koondanalüüsi andmetele ilmnis alaniinaminotransferaasi või aspartaataminotransferaasi tasemete suurenemine enam kui üle 3 korra normi ülemisest piirist 0,2% fluvastatiini 20 mg kapslite kasutamisel päevas, 1,5...1,8% fluvastatiini 40 mg kapslite kasutamisel päevas, 1,9% fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavate 80 mg tablettide kasutamisel päevas ja 2,7...4,9% fluvastatiini 40 mg kapslite kasutamisel kaks korda päevas. Enamus selliste biokeemiliste muutustega patsiente olid asümptomaatilised. Märkimisväärne CK taseme tõus (rohkem kui 5 korda normi ülemisest piirist) esines väga väikesel osal patsientidest (0,3...1,0%).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Praeguse ajani on fluvastatiini üleannustamise kohta piiratud kogemused. Fluvastatiini üleannustamise puhul puudub spetsiaalne ravi. Kui peaks tekkima üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja seerumi CK taset.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Fluvastatiin, täielikult sünteetiline kolesteroolisisaldust vähendav aine, on HMGCoA-reduktaasi konkureeriv inhibiitor, mis muudab HMG-CoA mevalonaadiks - steroolide, sh kolesterooli, eelproduktiks. Fluvastatiini põhitoime avaldub maksas ja ta on peamiselt kahe erütro-enantiomeeri ratsemaat, millest ühel on farmakoloogiline toime. Kolesterooli biosünteesi inhibeerimine vähendab kolesteroolisisaldust maksarakkudes, mis stimuleerib LDL-lipoproteiini retseptorite sünteesi ja seega



suurendab LDL osakeste sidumist. Selle mehhanismi lõpptulemuseks on plasma kolesteroolisisalduse vähenemine.

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

12-s platseeboga kontrollitud uuringus manustati 1621 tüüp IIa või tüüp IIb hüperlipoproteineemiaga patsiendile ainult fluvastatiini päevaannuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg (40 mg kaks korda päevas) vähemalt 6 nädala jooksul. 24-nda nädala analüüsis tekitasid päevaannused 20 mg, 40 mg ja 80 mg annusest sõltuva üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide sisalduse ja HDL-kolesterooli sisalduse suurenemise (vt tabel 2).

Fluvastatiini 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustati üle 800 patsiendile kolmes 24-nädalases pivotaalses uuringus ja võrreldi seda fluvastatiini 40 mg päevaannusega manustatuna 1 või 2 korda päevas. Manustatuna ühekordse 80 mg päevaannusena, langetasid 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad fluvastatiini tabletid märkimiväärselt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide (TG) ja apo-B sisaldust (vt tabel 2).

Ravivastus on hästituvastatav 2 nädala jooksul ning saavutab maksimumi 4 nädala jooksul ravi alustamisest. Pärast neljanädalast ravi oli LDL-kolesterooli keskmine langus 38% ja 24-ndal nädalal (tulemusnäitaja) oli LDL-kolesterooli keskmine langus 35%. Samuti täheldati olulist HDL-kolesterooli sisalduse tõusu.

**Tabel 2. Lipiidide parameetrite keskmine muutus %-des 24. nädalal võrreldes algväärtusega. Platseebokontrolliga uuringud (fluvastatiin) ja aktiivse kontrolliga uuringud (fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid)**

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

<sup>1</sup> andmed fluvastatiini kohta 12-st platseeboga kontrollitud uuringust

<sup>2</sup> andmed fluvastatiin 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastava tableti kohta kolmest 24-nädalasest kontrollitud kliinilisest uuringust.

Lipoproteiini- ja koronaarateroskleroosi uuringus (LCAS) hinnati fluvastatiini toimet koronaarateroskleroosile kvantitatiivse koronaarangiograafia läbiviimisega 35...75-aastastel mõlemast soost südame isheemiatõvega patsientidel, kelle LDL-kolesterooli algväärtus oli 3,0...4,9 mmol/l (115...190 mg/dl). Selles randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud uuringus said 429 patsienti kas

40 mg fluvastatiini ööpäevas või platseebot. Kvantitatiivne koronaarangiogramm tehti uuringusse lülitumisel ja pärast 2,5-aastast ravi ja need olid hinnatavad 340 patsiendil 429-st. Fluvastatiin-ravi aeglustas koronaararterite ateroskleroosi progresseerumist 0,072 mm (95% usaldatavus vahemikus – 0,1222 kuni –0,022 mm) võrra 2,5 aasta jooksul väljendatuna arteri valendiku minimaalse läbimõõdu muutusena (fluvastatiin –0,028 mm vs platseebo –0,100 mm). Otsest korrelatsiooni angiograafiliste leidude ja kardivaskulaarsete tüsistuste riski vahel ei ole näidatud.

Lescol'i interventsiooni preventiooni uuringus (LIPS) hinnati fluvastatiini mõju rasketele kardiaalsetele nähtudele (MACE: st kardialne surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja koronaarne revaskularisatsioon) pärast esimest edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni läbinud koronaartõvega patsientidel. Uuringus osalesid mõlemast soost (18...80-aastased) patsiendid, kelle üldkolesterooli väärtused olid 3,5...7,0 mmol/l (135...270 mg/dl). Selles randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus anti fluvastatiini (N = 844) 4 aasta jooksul 80 mg päevas, vähenes esimese raske kardialse tüsistuse (MACE) tekkerisk 22% võrra (p=0,013) platseeboga (N=833) võrreldes. Raske kardialse tüsistuse esmane tulemusnäitaja esines 21,4% fluvastatiiniga ravitud patsiendil vs 26,7% platseebogrupis (absoluutne riski erinevus: 5.2%; 95% CI: 1.1...9.3). Tulemused ilmsid eriti ilmekalt diabeetikutel ning mitme pärgarteri kahjustusega patsientidel.

### Lapsed

#### *Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid.*

Fluvastatiini ja fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastava tableti ohutust ja efektiivsust 9...16-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel ja noorukil on hinnatud kahes avatud, kontrollgrupita, 2 aastat kestnud kliinilises uuringus. 114-le patsiendile (66 poissi ja 48 tüdrukut) manustati fluvastatiini kas kapslitena (20 mg ööpäevas või 40 mg 2 korda ööpäevas) või 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena üks kord ööpäevas, tiitrides annust vastavalt LDC-kolesterooli tasemele.

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

Teise uuringusse kaasati 85 10...16-aastast mees- ja naispatsienti, kelle LDL-kolesterooli tase oli >190 mg/dl (vastab 4,9 mmol/l) või LDL-kolesterooli tase oli >160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja kellel esines üks või enam südamepärgarteritõve riskifaktorit või LDL-kolesterooli tase oli >160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja kellel esines LDL-retseptorite vähesus. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 225 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemikus 148...343 mg/dl, mis vastab 3,8...8,9 mmol/l). Kõik patsiendid said alguses fluvastatiini 20 mg kapsleid üks kord ööpäevas ja annust korrigeeriti iga 6 nädala järel, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (fluvastatiin 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett) saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust <130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patsienti olid puberteedi- või postpuberteediealsed (n=69, kellel hinnati efektiivsust).

Esimeses uuringus (puberteedieelses eas poisid) vähendas fluvastatiin annuses 20...80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 21% ja 27%. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 161 mg/dl, mis vastab 4,2 mmol/l (vahemikus 74...336 mg/dl, mis vastab 1,9...8,7 mmol/l). Teises uuringus (puberteedi või postpuberteedi eas tüdrukud ja poisid) vähendas fluvastatiin annuses 20...80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 22% ja 28%. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 159 mg/dl, mis vastab 4,1 mmol/l (vahemikus 90...295 mg/dl, mis vastab 2,3...7,6 mmol/l).

Enamikel patsientidest kummaski uuringus (83% esimeses uuringus ja 89% teises uuringus) tõsteti ööpäevane annus maksimaalse tasemeni, so 80 mg-ni. Uuringu lõpuks saavutas kummaski uuringus vastavalt 26% ja 30% patsientidest LDL-kolesterooli sihtväärtuse <130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Fluvastatiin imendub pärast lahuse suukaudset manustamist tühja kõhuga vabatahtlikel kiiresti ja täielikult (98%). Võrreldes kapslitega on fluvastatiini imendumine fluvastatiin 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavatest tablettidest ligikaudu 60% aeglasem, samas püsib fluvastatiin organismis ligikaudu 4 tundi kauem. Täis kõhuga on toimeaine imendumine aeglasem.

### Jaotumine

Fluvastatiin avaldab peamist toimet maksas, mis on ka peamine organ tema metabolismiks. Absoluutne biosaadavus, mõõdetuna süsteemse kontsentratsiooni järgi veres, on 24%. Üldine jaotusruumala (Vz/f) on 330 l. Üle 98% ringluses olevast fluvastatiinist seondub plasmavalkudega ning see seondumine ei sõltu fluvastatiini kontsentratsioonist ega ka varfariinist, salitsüülhappest või gliburiidist.

### Biotransformatsioon

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

Fluvastatiin inhibeeris vaid nende ainete metabolismi, mis metaboliseeruvad CYP2C9 kaudu. Seega on alus fluvastatiini konkureerivaks koostoimeks CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega, nt diklofenak, fenütoin, tolbutamiid ja varfariin, kuid kliinilised andmed näitavad, et see on vähetõenäoline.

### Eritumine

<sup>3</sup>H-fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele eritus radioaktiivne isotoop ligikaudu 6% uriiniga ja 93% ulatuses roojaga ja fluvastatiin moodustas vähem kui 2% eritunud radioaktiivse isotoobi üldhulgast. Fluvastatiini plasma kliirens (CL/f) inimesel on arvatud 1,8±0,8 l/min. 80 mg manustamisel ööpäevas ei viita tasakaalukontsentratsioon plasmas fluvastatiini kumuleerumisele. Pärast 40 mg fluvastatiini suukaudset manustamist on fluvastatiini lõplik poolväärtusaeg 2,3±0,9 tundi.

### *Farmakokineetilised näitajad patsientidel*

Fluvastatiini plasmakontsentratsioon ei sõltu üldpopulatsioonis vanusest ega soost. Kuigi ravile reageerisid enam naised ja eakad. Kuna fluvastatiin elimineerub peamisel sapiga ja metaboliseerub märkimisväärselt presüsteemselt, on maksapuudulikkusega patsientidel ravimi kumuleerumise oht (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid.*

Farmakokineetilised andmed lastel puuduvad.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud muud kahjulikku toimet inimesele, kui need mis tulnevad ravimi farmakoloogilisest toimemehhanismist. Toksilisuse uuringutes ilmnas rida muutusi, mis on omased HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Tuginedes kliinilistele

tähelepanekutele, on maksaanalüüside testid juba soovitatud (vt lõik 4.4). Edasine toksilisus, mida täheldati loomadel, ei olnud kas kohane inimesel kasutamiseks või tõusis ekspositsiooni tase piisavalt, et ületata inimelele lubatav maksimaalne ekspositsiooni taseme ülempiir, mis viitab vähesele tähtsusele kliinilisel kasutamisel. Hoolimata teoreetilisest tähelepanekust kolesterooli rolli üle embrüo arengus, ei ole loomkatsed näidanud fluvastatiini embrüotoksilist ja teratogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Povidoon  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüdoksüetüütselluloos  
Mannitool  
Magneesiumstearaat

*Kilekate:*

Hüpromelloos 50  
Makrogool 6000  
Kollane raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Blistrid: Hoida blisterid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Klaaspudel ja HDPE-pudel: Hoida purk tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu). Pakendi suurused: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

HDPE-pudel, niiskust imava aine kotikesega ja *snap-on* korgia (LDPE), suletud turvarõngaga. Niiskust imav aine on pakendatud HDPE plastikpakendisse ja täidetud aktiveeritud ränigeeliga.

Pakendi suurus: 250 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Ümmargused, pruunist klaasist pudelid, suletud kummiga kaetud keermestatud plastikkorgiga (HDPE) ja kinnitiga. Niiskust imav aine on pakendatud HDPE plastikpakendisse ja täidetud aktiveeritud ränigeeliga.

Pakendi suurus: 250 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

591708

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014