

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fluvascol 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 80 mg fluvastatina (u obliku fluvastatinnatrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s koso izbrušenim rubom, debljine 4.50 ± 0.40 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dislipidemija

Liječenje primarne hiperkolesterolemije ili mješovite dislipidemije u odraslih bolesnika, uz odgovarajuću prehranu, kad se ne postiže odgovarajući odgovor prehranom i drugim nefarmakološkim mjerama (npr. vježbanjem, smanjenjem tjelesne težine).

Sekundarna prevencija u koronarnoj srčanoj bolesti

Sekundarna prevencija velikih štetnih koronarnih događaja u odraslih bolesnika s koronarnom srčanom bolešću nakon perkutane koronarne intervencije (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Dislipidemija

Prije početka liječenja s Fluvascol tabletama, bolesnike se mora staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola, koju je potrebno nastaviti i tijekom liječenja.

Početnu dozu i dozu održavanja potrebno je odrediti u svakog pojedinačnog bolesnika u skladu s osnovnim razinama LDL-C i ciljem liječenja.

Preporučeni raspon doza je od 20 do 80 mg/dan. U bolesnika u kojih je potrebno LDL-C smanjiti < 25% početna doza može biti 20 mg jednom dnevno, navečer. U bolesnika u kojih je potrebno LDL-C smanjiti $\geq 25\%$, preporučena početna doza je 40 mg jednom na dan, navečer. Doza se može povećati do 80 mg dnevno, primjenjena kao jednokratna doza (jedna Fluvascol tableta) u bilo koje vrijeme ili kao doza od 40 mg dva puta na dan (jedna ujutro i jedna navečer). Doze lijeka niže od 80 mg nije moguće postići ovim lijekom već drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži fluvastatin u potrebnoj dozi.

Maksimalni učinak snižavanja lipida uz primjenu navedene doze postiže se unutar 4 tjedna. Dozu je potrebno prilagođavati u razmacima od najmanje 4 tjedna.

Sekundarna prevencija u koronarnoj srčanoj bolesti

U bolesnika s koronarnom srčanom bolešću nakon perkutane koronarne intervencije doza iznosi 80 mg dnevno.

Fluvascol je učinkovit u monoterapiji. Kada se Fluvascol koristi u kombinaciji s kolestiraminom ili drugim smolama, potrebno ga je primijeniti najmanje 4 sata nakon smole kako bi se izbjegla značajna interakcija zbog vezanja lijeka na smolu. U slučaju da je potrebna istodobna primjena s fibratima ili niacinom, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik takve istodobne primjene (za primjenu s fibratima ili niacinom, vidjeti dio 4.5.).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Prije početka primjene Fluvascol tableta u liječenju djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 9 godina i starijih, bolesnika se mora staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola. Dijetu je potrebno nastaviti tijekom liječenja.

Preporučena početna doza je 20 mg fluvastatina. Dozu je potrebno prilagođavati u razmacima od 6 tjedana. Doza se mora odrediti u svakog bolesnika pojedinačno, u skladu s osnovnim razinama LDL-C i preporučenim ciljem terapije. Najviša dnevna doza je 80 mg, primjenjena kao jednokratna doza (jedna Fluvascol tableta) ili kao doza od 40 mg dva puta na dan. Doze lijeka niže od 80 mg nije moguće postići ovim lijekom već drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži fluvastatin u potrebnoj dozi.

Uporaba fluvastatina u kombinaciji s nikotinskom kiselinom, kolestiraminom ili fibratima u djece i adolescenata nije ispitana.

Fluvastatin je ispitano samo u djece starije od 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Fluvascol se izlučuje putem jetre, a samo manje od 6% primijenjene doze izlučuje se mokraćom. Farmakokinetika fluvastatina je nepromijenjena u bolesnika s blagom do teškom bubrežnom insuficijencijom.

Stoga, u tih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu, međutim zbog ograničenog iskustva s dozama >40mg/dan u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL <0,5 ml/sec ili 30 ml/min), te doze je potrebno uvoditi s oprezom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Fluvascol je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili nerazjašnjenim, trajnim povišenjem serumskih transaminaza (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Fluvascol tablete treba progutati cijele s čašom vode uz obrok ili neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

Fluvascol je kontraindiciran:

- u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnom bolešću jetre, ili nerazjašnjenim, trajnim povišenjem serumskih transaminaza (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.8.)
- za vrijeme trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Jetrena funkcija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi smrtonosnih i nesmrtonosnih zatajenja jetre s nekim statinima, uključujući fluvastatin. Iako nije utvrđena uzročna veza s liječenjem lijekom Fluvascol, bolesnike se mora savjetovati da prijave sve potencijalne simptome ili znakove zatajenja jetre (npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, žuticu, oštećenu moždanu funkciju, lako stvaranje modrica ili krvarenje) te je potrebno razmisliti o prekidu terapije.

Kao i kod drugih lijekova za sniženje lipida, svim bolesnicima se preporučuje kontrola funkcije jetre prije početka liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja ili povećanja doze i periodično tijekom liječenja. Ukoliko je povišenje aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze (ALT) tri puta veće od gornje granice normale i traje, liječenje se mora prekinuti. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je hepatitis koji bi mogao biti povezan s primjenom lijeka, a koji se povlači po prestanku liječenja.

Potreban je oprez kod primjene Fluvascol tableta u bolesnika s bolešću jetre u anamnezi ili teškim alkoholičarima.

Skeletni mišići

S fluvastatinom je rijetko zabilježena miopatija. Miozitis i rabdomioliza su vrlo rijetko zabilježeni. U bolesnika s nerazjašnjenim difuznim mialgijama, osjetljivošću ili slabošću mišića i/ili značajnim povišenjem vrijednosti kreatin kinaze (CK), potrebno je razmotriti mogućnost miopatije, miozitisa ili rabdomiolize. Bolesnike se stoga mora upozoriti da odmah prijave neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića, naročito ako se uz to javlja i opće loše stanje ili vrućica.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Fluvascol potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Određivanje kreatin kinaze

Trenutno nema dokaza koji bi zahtijevali rutinsko praćenje ukupne razine kreatin kinaze u plazmi (CK) ili razine drugih mišićnih enzima u asimptomatskih bolesnika liječenih statinima. U slučaju potrebe za određivanjem CK-a, to se ne smije činiti nakon težih tjelesnih napora ili za postojanja drugih mogućih razloga povećanja CK vrijednosti, jer to otežava interpretaciju nalaza.

Prije liječenja

Kao i kod drugih statina, liječnici moraju s oprezom propisivati fluvastatin bolesnicima koji imaju predisponirajuće čimbenike za rabdomiolizu i njene komplikacije. Razina kreatin kinaze mora se odrediti prije početka liječenja fluvastatinom u sljedećim situacijama:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- preboljela mišićna toksičnost sa statinom ili fibratom
- alkoholizam
- sepsa
- hipotenzija
- prekomjerno naprezanje mišića
- veliki kirurški zahvat
- teški metabolički, endokrini poremećaj ili elektrolitski poremećaj
- u starijoj dobi (> 70 godina) je potrebno razmotriti nužnost tih određivanja, ovisno o prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za rabdomiolizu

U tim situacijama se mora razmotriti rizik liječenja u odnosu na moguću korist te se preporučuje kliničko promatranje. Ako je razina CK prije početka liječenja značajno povišena (>5 puta iznad gornje granice normale, ULN), unutar 5 do 7 dana je potrebno ponovo odrediti CK radi provjere nalaza. Ako je početna razina CK još uvijek značajno povišena (>5 x ULN), ne smije se započeti s liječenjem.

Tijekom liječenja

Ako se mišićni simptomi poput boli, slabosti ili grčeva jave u bolesnika koji primaju fluvastatin, potrebno je odrediti razine CK. Liječenje se mora prekinuti ako su te razine značajno povišene (>5 x ULN).

Ako su mišićni simptomi teški, i uzrokuju dnevnu nelagodu, iako su razine CK povišene do ≤ 5 x ULN, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Ako se simptomi smanje i razine CK vrata na normalne vrijednosti, može se razmotriti ponovno uvođenje fluvastatina ili drugog statina u najnižoj dozi te uz pažljivo praćenje.

Zabilježeno je da se rizik od miopatije povećava u bolesnika koji primaju imunosupresivne lijekove (uključujući ciklosporin), fibrate, nikotinsku kiselinu ili eritromicin zajedno s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zabilježeni su izolirani slučajevi miopatije i rhabdomiolize pri istodobnoj primjeni fluvastatina i ciklosporina, te fluvastatina i kolhicina nakon stavljanja lijeka u promet. Fluvascol se mora biti primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju takve lijekove (vidijeti dio 4.5.).

Interakcija s fusidatnom kiselinom

Fluvascol se ne smije istodobno primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prestajanja uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika gdje je primjena fusidatne kiseline neophodna, potrebno je prekinuti liječenje statinom za vrijeme trajanja terapije fusidatnom kiselinom. Postoje izvješća o pojavi rhabdomiolize (uključujući i ona sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (vidjeti dio 4.5.). Bolesnike treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ukoliko imaju bilo kakve simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti.

Terapija statinima se može ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, u kojima je potrebno produljiti sistemsku uporabu fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnim davanjem lijeka Fluvascol i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja, pod strogim liječničkim nadzorom.

Intersticijska bolest pluća

Opisani su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su uzimali statine, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi bolesti mogu uključivati: dispneju, neproduktivan kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućicu). Ako se sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje statinima se mora prekinuti.

Šećerna bolest

Neki dokazi upućuju na to da statini kao skupina lijekova povisuju glukozu u krvi, te u nekih bolesnika, s visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti u budućnosti, mogu proizvesti razinu hiperglikemije pri kojoj je primjereno formalno liječenje šećerne bolesti. Od tog rizika, međutim, važnije je smanjenje vaskularnog rizika sa statinima te on stoga ne smije biti razlog za prekidanje liječenja statinom. Rizične bolesnike (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) se mora pratiti i klinički i biokemijski, u skladu s lokalnim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Djelotvornost i sigurnost u bolesnika < 18 godina nije bila ispitivana u razdoblju duljem od dvije godine. Nema dostupnih podataka o fizičkom, intelektualnom i seksualnom sazrijevanju tijekom produljenog vremenskog razdoblja. Nije utvrđena dugoročna djelotvornost liječenja fluvastatinom u djetinjstvu čime bi se smanjio morbiditet i mortalitet u odrasloj dobi (vidjeti dio 5.1.).

Fluvastatin je ispitivan samo u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 9 godina i starije (za detalje vidjeti dio 5.1.). Kada se radi o djeci u pre-pubertetu, u ovoj dobnoj skupini iskustva su vrlo ograničena, pa se prije početka liječenja moraju pomno procijeniti mogući rizici u odnosu na moguću korist.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Ne postoje podaci o uporabi fluvastatina u bolesnika s vrlo rijetkim stanjem homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fibrati i niacin

Nije zabilježen klinički značajan učinak na bioraspoloživost fluvastatina ili nekog drugog lijeka za snižavanje lipida pri istodobnoj primjeni fluvastatina i bezafibrata, gemfibrozila, ciprofibrata ili niacina (nikotinske kiseline). Povećani rizik od miopatije i/ili rabdomiolize zabilježen je u bolesnika koji su primali druge inhibitore HMGCoA reduktaze zajedno s nekom od tih molekula, stoga je potrebno pažljivo procijeniti koristi i rizike istodobne primjene, a kombinacije tih lijekova primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4.).

Kolhicin

Miotoksičnost, uključujući mišićnu bol i slabost te rabdomiolizu, zabilježena je u izoliranim slučajevima tijekom istodobne primjene kolhicina i fluvastatina. Korist i rizike istodobne primjene valja pažljivo procijeniti, a kombinacije tih lijekova primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin

Ispitivanja u bolesnika s transplahiranim bubrezima pokazuju da bioraspoloživost fluvastatina (do 40 mg/dan) nije klinički značajno povišena u bolesnika na stabilnoj terapiji ciklosporinom. Rezultati iz drugog ispitivanja u kojem je fluvastatin 80 mg bio primijenjen bolesnicima s bubrežnim transplantatom koji su bili na stabilnom režimu ciklosporina, pokazali su da su izloženost (AUC) i maksimalna koncentracija (C_{max}) fluvastatina povećani za 2 puta u usporedbi s anamnestičkim podacima u zdravih ispitanika. Iako to povišenje nije bilo klinički značajno, kombinaciju tih lijekova je potrebno primjenjivati s oprezom. Početna doza i doza održavanja fluvastatina moraju biti što je moguće niže pri istodobnoj primjeni s ciklosporinom.

Fluvastatin 80 mg nije imao učinak na bioraspoloživost ciklosporina pri istodobnoj primjeni.

Varfarin i drugi derivati kumarina

U zdravih ispitanika uporaba fluvastatina i varfarina (u jednokratnoj dozi) nije štetno utjecala na razine varfarina u plazmi i protrombinsko vrijeme u odnosu na varfarin primijenjen u monoterapiji. Međutim, vrlo rijetko zabilježeni su izolirani slučajevi krvarenja i/ili povećanog protrombinskog vremena u bolesnika koji su primali fluvastatin istodobno s varfarinom ili drugim derivatima kumarina. Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena prilikom uvođenja terapije fluvastatinom, prestanka terapije ili promjene doze u bolesnika koji uzimaju i varfarin ili druge derivate kumarina.

Rifampicin

Primjena fluvastatina u zdravih dobrovoljaca, koji su prethodno primili rifampicin, rezultirala je smanjenjem bioraspoloživosti fluvastatina za oko 50%. Iako trenutno nema kliničkih dokaza da je djelotvornost fluvastatina u smanjenju razine lipida izmijenjena, za bolesnike koji su pod dugotrajnom terapijom rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze), može biti potrebno odgovarajuće prilagođavanje doze fluvastatina radi osiguranja zadovoljavajućeg smanjenja razine lipida.

Oralni antidijabetici

U bolesnika koji primaju sulfonilureju (glibenklamid (gliburid), tolbutamid) za liječenje inzulinski neovisnog (tip II) diabetes mellitus-a (NIDDM, od engl. *non-insulin-dependent diabetes mellitus*), dodavanje fluvastatina ne dovodi do klinički značajnih promjena u kontroli šećera u krvi. U bolesnika s NIDDM liječenih glibenklamidom (n=32), primjenom fluvastatina (40 mg dva puta na dan tijekom 14 dana) povećava se srednja vrijednost C_{max} glibenklamida za 50%, AUC za 69% i $t_{1/2}$ za 121%. Glibenklamid (5 do 20 mg dnevno) povećava srednju vrijednost C_{max} fluvastatina za 44% i AUC za 51%. U ovom ispitivanju nisu zabilježene promjene razina glukoze, inzulina i C-peptida. Međutim, bolesnike koji istodobno uzimaju glibenklamid (gliburid) i fluvastatin potrebno je nastaviti pratiti nakon što se doza fluvastatina poveća na 80 mg na dan.

Sekvestranti žučne kiseline

Fluvastatin se mora uzeti najmanje 4 sata nakon lijekova koji vežu žučnu kiselinu (npr. kolestiramin) kako bi se izbjegle značajne interakcije uslijed vezanja fluvastatina za lijek koji veže žučnu kiselinu.

Flukonazol

Primjena fluvastatina na zdravim dobrovoljcima koji su prethodno liječeni flukonazolom (CYP 2C9 inhibitor) rezultirala je povećanjem izloženosti (AUC) i srednje vršne koncentracije (C_{max}) fluvastatina za oko 84%, odnosno 44%. Iako nije bilo klinički značajnih dokaza o promjeni sigurnosnog profila fluvastatina u bolesnika prethodno liječenih flukonazolom u razdoblju od 4 dana, potreban je oprez kad se fluvastatin primjenjuje istodobno s flukonazolom.

Antagonisti histaminskih H2 receptora i inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena fluvastatina s cimetidinom, ranitidinom ili omeprazolom dovodi do povećanja bioraspoloživosti fluvastatina, ali bez kliničkog značaja.

Fenitoin

Ukupne promjene u farmakokinetici fenitoina tijekom istodobne primjene fluvastatina relativno su male i nisu klinički značajne. Stoga je dovoljno rutinsko praćenje koncentracija fenitoina u plazmi tijekom istodobne primjene fluvastatina.

Kardiovaskularni lijekovi

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija tijekom istodobne primjene fluvastatina s propranololom, digoksinom, losartanom, klopidogrelom ili amlodipinom. Na osnovi farmakokinetičkih podataka, nije potrebno praćenje ili prilagodba doze tijekom istodobne primjene fluvastatina i ovih lijekova.

Itrakonazol i eritromicin

Istodobna primjena fluvastatina s itrakonazolom i eritromicinom, potentnim inhibitorom citokroma P450 (CYP) 3A4, ima minimalan učinak na bioraspoloživost fluvastatina. S obzirom na minimalnu ulogu ovog enzima u metabolizmu fluvastatina, očekuje se da nije vjerojatno da će inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, ciklosporin) utjecati na bioraspoloživost fluvastatina.

Sok od grejpa

Na temelju nepostojanja interakcije fluvastatina s drugim CYP3A4 supstratima, ne očekuje se da će fluvastatin stupati u interakciju sa sokom od grejpa.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (farmakodinamička ili farmakokinetička ili oboje) nije poznat. Prijavljena je pojava slučajeva rabdomiolize (i onih sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je potrebno sistemsko liječenje s fusidatnom kiselinom, liječenje lijekom Fluvascol treba prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti dio 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.
Ako bolesnica zatrudni dok uzima lijek Fluvascal, liječenje se mora prekinuti.

Trudnoća

Podaci o uporabi fluvastatina tijekom trudnoće su nedostadni.

Budući da inhibitori HMG-CoA reduktaze smanjuju sintezu kolesterola, a možda i drugih biološki aktivnih derivata kolesterola, moguće je oštećenje ploda kad se primjenjuje u trudnoći. Zbog toga je Fluvascal kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Na osnovu nekliničkih ispitivanja, za očekivati je da se fluvastatin izlučuje u mlijeko liječenih žena. Nedostatne su informacije o učinku fluvastatina na novorođenčad i dojenčad.

Fluvascal je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni učinci na plodnost mužjaka ili ženki.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su blagi gastrointestinalni simptomi, insomnija i glavobolja.

Nuspojave (Tablica 1) su navedene prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši s najučestalijima. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. K tome, za svaku nuspojavu navedena je odgovarajuća kategorija učestalosti, po sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti (osip, urtikarija) Anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često Vrlo rijetko Nepoznato	Glavobolja Parestezija, disestezija, hipoestezija također moguća kao posljedica osnovnog hiperlipidemičnog poremećaja Miastenija gravis
Poremećaj oka	Nepoznato	Okularna miastenija
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Nepoznato*	Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog	Često	Mučnina, bol u abdomenu, dispepsija

sustava	Vrlo rijetko Nepoznato*	Pankreatitis Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Angioedem, edem lica i druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozni egzantem)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	Mialgija, slabost mišića, miopatija Rabdomioliza, reakcije slične lupusu eritematodesu, miozitis Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato*	Eretilna disfunkcija
Pretrage	Često	Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi, povišene transaminaze u krvi

* Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, prikupljenog iz izvješća o pojedinačnim slučajevima i slučajeva iz literature. Budući da te reakcije dobrovoljno prijavljuje populacija nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, koja se stoga određuje kao nepoznato.

Prilikom liječenja statinima opisane su sljedeće nuspojave:

- poremećaj spavanja, uključujući nesanicu i noćne more
- gubitak pamćenja
- seksualna disfunkcija
- depresija
-
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o postojanju ili nepostojanju čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, anamneza hipertenzije)
- tendinopatija, ponekad s rupturom tetive kao komplikacijom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Sigurnosni profil fluvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, procjenjivan u 114 bolesnika u dobi 9-17 godina tijekom 2 otvorena klinička ispitivanja bez kontrolne skupine, bio je sličan onome zapaženom u odraslih. U oba klinička ispitivanja, nije bio primijećen utjecaj na rast i spolno sazrijevanje. Vjerojatnost da ova ispitivanja otkriju učinak liječenja u ovom području, bila je vrlo mala.

Laboratorijski nalazi

Biokemijski poremećaji jetrene funkcije povezani su s inhibitorima HMG-CoA reduktaze i drugim lijekovima za snižavanje lipida. Na temelju objedinjenih analiza kontroliranih kliničkih ispitivanja, potvrđene povišene vrijednosti alanin transaminaza ili aspartat aminotransferaza, za više od 3 puta iznad gornje granice normale, javile su se u 0,2% bolesnika koji su uzimali fluvastatin u dozi od 20 mg/dan, u 1,5% do 1,8% bolesnika koji su uzimali fluvastatin u dozi od 40 mg/dan, u 1,9% bolesnika koji su uzimali fluvastatin u dozi od 80 mg/dan i u 2,7% do 4,9% bolesnika koji su uzimali fluvastatin u dozi od 40 mg dva puta na dan. Većina bolesnika s navednim biokemijskim odstupanjima bila je asimptomatska. Izrazito povišene vrijednosti kreatinin kinaze, više od 5 puta iznad gornje granice normalnog raspona, javile su se kod vrlo malog broja bolesnika (0,3 do 1,0%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja fluvastatinom. Ne postoji specifično liječenje kod predoziranja Fluvascal tabletama. Kod predoziranja, bolesnike je potrebno liječiti simptomatski te primijeniti odgovarajuće suportivne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i razine kreatinin kinaze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitor reduktaze HMG-CoA, ATK oznaka: C10A A04

Fluvastatin, potpuno sintetski lijek za snižavanje razine kolesterola, kompetitivni je inhibitor HMG-CoA reduktaze, koja je odgovorna za pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, prekursor sterola, uključujući i kolesterol. Glavni učinak fluvastatina odvija se u jetri i uglavnom je racemat dva eritro enantiomera, od kojih je jedan farmakološki aktivan. Inhibicijom biosinteze kolesterola smanjuje se sadržaj kolesterola u stanicama jetre, što potiče sintezu receptora za lipoproteine niske gustoće (LDL), čime se povećava ulazak LDL čestica u jetrene stanice. Konačni ishod ovih mehanizama je smanjenje koncentracije kolesterola u plazmi.

Fluvascal snižava ukupni kolesterol, LDL-C, Apo B i trigliceride, a povećava HDL-C u bolesnika s hiperkolesterolemijom i mješovitom dislipidemijom.

U 12 placebo kontroliranih ispitivanja u bolesnika s hiperlipoproteinemijom tipa IIa ili IIb, fluvastatin je primjenjivan u monoterapiji u 1621 bolesnika u dnevnoj dozi od 20 mg, 40 mg i 80 mg (40 mg dva puta na dan) u razdoblju od najmanje 6 tjedana. U analizi koja je trajala 24 tjedna, dnevne doze od 20 mg, 40 mg i 80 mg smanjile su, ovisno o dozi, ukupni kolesterol, LDL-C, Apo B i trigliceride, a povećale HDL kolesterol (vidjeti Tablicu 2).

Fluvastatin u dozi od 80 mg jedan put na dan primjenjivan je u više od 800 bolesnika u tri pivotalna ispitivanja kroz 24 tjedna aktivnog liječenja i uspoređivan je s fluvastatinom primjenjenim u dozi od 40 mg jedanput ili dva puta na dan. Primjenom jednostruke dnevne doze od 80 mg fluvastatina značajno se smanjuje ukupni kolesterol, LDL-C, trigliceridi (TG) i Apo B (vidjeti Tablicu 2).

Dobar terapijski odgovor uspostavlja se unutar dva, a maksimalan terapijski odgovor unutar četiri tjedna. Nakon četiri tjedna terapije, medijan smanjenja LDL-C bio je 38% a nakon 24 tjedna (završna točka) srednje smanjenje LDL-C bilo je 35%. Zamijećen je i značajan porast HDL-C.

Tablica 2 Medijan postotne promjene u parametrima lipida nakon 24 tjedna u odnosu na početne razine Ispitivanja uz kontrolu placebom (fluvastatin 20 mg i 40 mg kapsule) i aktivna kontrolirana ispitivanja (fluvastatin 80 mg)

Doza	Ukupni kolesterol		TG		LDL kolesterol		Apo B		HDL kolesterol	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Svi bolesnici										
Fluvastatin 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4

Fluvastatin 40 mg dva puta na dan ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatin 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Osnovne razine TG \geq 200 mg/dl										
Fluvastatin 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin 40 mg dva puta na dan ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatin 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ podaci za fluvastatin 20 mg i 40 mg kapsule iz 12 placebom kontroliranih ispitivanja

² podaci za fluvastatin 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem iz tri kontrolirana ispitivanja u trajanju od 24 tjedna

U kliničkoj studiji Lipoproteinske i Koronarne Ateroskleroze (LCAS, od engl. *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*), učinak fluvastatina na koronarnu aterosklerozu procijenjen je kvantitativnom koronarnom angiografijom u muških i ženskih bolesnika (starosti od 35 do 75 godina) s bolešću koronarnih arterija i početnim razinama LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). U tom randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, 429 bolesnika primalo je fluvastatin od 40 mg/dan ili placebo. Kvantitativni koronarni angiogrami analizirani su na početku te nakon 2,5 godine liječenja, a analiza je bila moguća kod 340 od 429 bolesnika. Liječenje fluvastatinom usporilo je progresiju koronarnih aterosklerotičnih lezija za 0,072 mm (intervali pouzdanosti od 95% za terapijsku razliku od -0,1222 do -0,022 mm) tijekom 2,5 godine mjereno promjenom u minimalnom promjeru lumena (fluvastatin -0,028 mm vs placebo -0,100 mm). Nije dokazana izravna veza između angiografskih nalaza i rizika od štetnih kardiovaskularnih događaja.

U Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), učinak fluvastatina na velike kardijalne neželjene događaje (MACE, od engl. *major adverse cardial events*, npr. kardialna smrt, nefatalni infarkt miokarda i koronarna revaskularizacija) bio je određivan u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću, koji su imali uspješnu prvu perkutanu koronarnu intervenciju. Ispitivanje je uključivalo muške i ženske bolesnike (18-80 godina starosti) s početnim razinama ukupnog kolesterola u rasponu od 3,5 do 7,0 (135 do 270 mg/dl).

U tom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju fluvastatin (n=844) primjenjivan u dozi od 80 mg dnevno tijekom 4 godine, značajno je smanjio rizik od prvih MACE za 22% (p=0,013) u odnosu na placebo (n=833).

Primarni ishod za MACE zabilježen je u 21,4% bolesnika liječenih fluvastatinom u odnosu na 26,7% bolesnika koji su primali placebo (razlika apsolutnog rizika: 5,2%; 95% interval pouzdanosti: 1,1 do 9,3). Ti korisni učinci bili su posebno izraženi u bolesnika koji su imali diabetes mellitus te u onih s višezilnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Djelotvornost i sigurnost fluvastatina u bolesne djece i adolescenata u dobi od 9 -16 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je procjenjivana u 2 otvorena klinička ispitivanja bez kontrolne skupine u trajanju od 2 godine. 114 bolesnika (66 dječaka i 48 djevojčica) je bilo liječeno fluvastatinom primjenjenim ili u dozi od 20 mg/dan do 40 mg dvaput dnevno ili u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u dozi od 80 mg jednom na dan, pri čemu se doza titrirala ovisno o LDL-C odgovoru.

U prvom je ispitivanju bilo uključeno 29 dječaka u pre-pubertetu u dobi od 9 – 12 godina koji su imali razinu LDL-C > 90-tog percentila za dob i jednog roditelja s primarnom hiperkolesterolemijom te ili preranu ishemičku bolest srca u obiteljskoj anamnezi ili ksantome tetive. Srednja početna vrijednost LDL-C je bila 226 mg/dl što je istovjetno kao 5,8 mmol/l (raspon: 137 - 354 mg/dl istovjetno rasponu 3,6 – 9,2 mmol/l). Svi bolesnici su započeli liječenje s fluvastatinom u dozi od 20 mg na dan uz prilagodbu doze svakih 6 tjedana na 40 mg na dan, odnosno na 80 mg na dan (40 mg dva puta na dan) do postizanja ciljnog LDL-C od 96,7 do 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l do 3,2 mmol/l).

U drugo ispitivanje je bilo uključeno 85 muških i ženskih bolesnika u dobi od 10 do 16 godina starosti koji su imali LDL-C \geq 190 mg/dl (istovjetno kao 4,9 mmol/l) ili LDL-C \geq 160 mg/dl (istovjetno kao 4,1 mmol/l) te jedan ili više čimbenika rizika za koronarnu srčanu bolest, ili LDL-C \geq 160 mg/dl (istovjetno kao 4,1 mmol/l) i dokazano oštećenje LDL-receptora. Srednja početna vrijednost LDL-C je bila 225 mg/dl istovjetno kao 5,8 mmol/l (raspon: 148 - 343 mg/dl istovjetno kao 3,8 – 8,9 mmol/l). Svi bolesnici su započeli liječenje s fluvastatinom u dozi od 20 mg na dan uz prilagodbu doze svakih 6 tjedana na 40 mg na dan, odnosno na 80 mg dnevno (fluvastatin 80 mg tableta s produljenim oslobađanjem) do postizanja ciljnog LDL-C od \leq 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 bolesnika je bilo u pubertetu ili dobi nakon puberteta (n=69 analizirana djelotvornost lijeka).

U prvom ispitivanju (dječaci prije puberteta), dnevne doze fluvastatina od 20 do 80 mg su snizile razine ukupnog -C u plazmi za 21% i LDL-C za 27%. Srednja vrijednost postignutog LDL-C je bila 161 mg/dl što je istovjetno kao 4,2 mmol/l (raspon: 74 – 336 mg/dl istovjetno kao 1,9 – 8,7 mmol/l). U drugom ispitivanju (u djevojčica i dječaka u pubertetu i nakon puberteta), su dnevne doze fluvastatina od 20 do 80 mg snizile razine ukupnog -C u plazmi za 22% i LDL-C za 28%. Srednja postignuta vrijednost LDL-C je bila 159 mg/dl što je istovjetno kao 4,1 mmol/l (raspon: 90 – 295 mg/dL istovjetno kao 2,3 – 7,6 mmol/l).

U većine bolesnika u oba ispitivanja (83% u prvom i 89% u drugom ispitivanju) doza je bila titrirana do najviše dnevne doze od 80 mg. Kao ishod ispitivanja, 26 do 30% bolesnika u oba ispitivanja je postiglo ciljnu vrijednost LDL-C od < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fluvastatin se brzo i potpuno apsorbira (98%) kod oralne primjene u dobrovoljaca na tašte. Nakon oralne primjene fluvastatina u dozi od 80 mg u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u usporedbi s kapsulama, brzina apsorpcije fluvastatina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem bila je skoro 60% sporija, dok je srednja vrijednost ostatnog vremena fluvastatina povećana za otprilike 4 sata. Na puni želudac lijek se apsorbira sporije.

Distribucija

Glavno djelovanje fluvastatina odvija se u jetri, koja je i glavni organ za njegovo metaboliziranje. Apsolutna bioraspoloživost određena na temelju sistemske koncentracije u krvi je 24%. Prividni volumen distribucije (VZ/f) za lijek je 330 l. Više od 98% lijeka u krvotoku vezano je na bjelančevine plazme, a na to vezanje ne utječe koncentracija lijeka, ni varfarina, salicilatne kiseline ili glibutida.

Biotransformacija

Fluvastatin se uglavnom metabolizira u jetri. Glavni sastojci u krvotoku su fluvastatin i farmakološki nedjelotvorni metabolit N-desizopropil-propionska kiselina. Hidroksilirani metaboliti su farmakološki aktivni, ali ne ulaze u sistemski krvotok. Postoje višestruki, alternativni metabolički putevi preko citokroma P450 (CYP450) za biotransformaciju fluvastatina te je stoga metabolizam fluvastatina relativno neosjetljiv na inhibiciju CYP450.

Fluvastatin inhibira samo metabolizam spojeva koji se metaboliziraju preko CYP2C9. Unatoč potencijalu koji postoji za kompetitivnu interakciju između fluvastatina i spojeva koji su supstrati CYP2C9, poput diklofenaka, fenitoina, tolbutamida i varfarina, klinički podaci pokazuju da ova interakcija nije vjerojatna.

Eliminacija

Nakon primjene ³H-fluvastatina u zdravih dobrovoljaca, oko 6% radioaktivnosti se izluči mokraćom, 93% stolicom, a manje od 2% ukupne izlučene radioaktivnosti otpada na fluvastatin. Klirens fluvastatina u plazmi (CL/f) čovjeka procijenjen je na $1,8 \pm 0,8$ l/min. Koncentracije fluvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi pokazuju da nema dokaza o nakupljanju fluvastatina nakon primjene 80 mg dnevne doze. Nakon oralne primjene 40 mg fluvastatina, poluvrijeme raspoloživosti za fluvastatin iznosi $2,3 \pm 0,9$ sati.

Svojstva u bolesnika

Koncentracije fluvastatina u plazmi ne mijenjaju se s obzirom na dob ili spol u općim populacijskim skupinama. Međutim bolji terapijski odgovor zabilježen je u žena i starijih bolesnika. Budući da se fluvastatin prvenstveno eliminira putem žući, te da podliježe značajnom predsistemskom metabolizmu, postoji mogućnost akumulacije lijeka u bolesnika s insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Farmakokinetički podaci za djecu nisu dostupni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja, uključujući ispitivanja neškodljivosti, genotoksičnosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti nisu upućivala na neke druge rizike osim onih koji se očekuju na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja. U ispitivanjima toksičnosti zabilježene su razne promjene koje su karakteristične za inhibitore HMG-CoA reduktaze. Na osnovi kliničkih opservacija, preporučuje se i kontrola jetrenih proba (vidjeti dio 4.4). Daljnja toksičnost zabilježena u životinja ili nije bila relevantna za primjenu u ljudi ili je zabilježena pri izloženosti dozama koje su bile značajno više od maksimalnih doza u ljudi, što upućuje tek na manji značaj u kliničkoj uporabi. Unatoč teoretskim zapažanjima o ulozi kolesterola u razvoju embrija, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na embriotoksični ili teratogeni potencijal fluvastatina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Celuloza, mikrokristalična
Hipromeloza
Hidroksipropilceluloza
Kalijev hidrogenkarbonat
Povidon
Magnezijev stearat

Ovojnica:

Hipromeloza (E464)
Makrogol 8000
Željezov oksid, žuti (E172)
Titanijev dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (4x7) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru

56 (8x7) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-066854703

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13. studenog 2008./31. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. ožujka 2023.