

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lescol DEPOT 80 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: fluvastatin (som fluvastatinnatrium)

Hver depottablett inneholder 84,24 mg fluvastatinnatrium tilsvarende 80 mg fluvastatin som fri syre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter

Gul, runde, lett bikonvekse filmdrasjerte tabletter med skrå/konisk kant; preget med "LE" på den ene siden. Diameter på omtrent 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dyslipidemi

Behandling av voksne med primær hyperkolesterolemi eller kombinert dyslipidemi som tillegg til diett når det ikke oppnås tilstrekkelig effekt med kost og annen ikke-farmakologisk behandling (f.eks. trening, vektreduksjon).

Sekundær profylakse mot koronar hjertesykdom

Sekundær profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos voksne med koronar hjertesykdom etter perkutan koronarintervensjon (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Dyslipidemi

Før behandlingsstart med Lescol DEPOT, bør pasienter settes på en standard kolesterolsenkende diett som bør vedvare under behandling.

Start- og vedlikeholdsdoser bør tilpasses individuelt i henhold til baseline LDL-C-nivåer og behandlingsmålet som er satt.

Anbefalt doseringsområde er 20 til 80 mg/dag. For pasienter med mål for LDL-C-reduksjon på < 25 % kan en startdose på 20 mg fluvastatin om kvelden brukes. For pasienter med mål for LDL-C-reduksjon på ≥ 25 % er anbefalt startdose 40 mg fluvastatin om kvelden. Dosen kan titreres opp til 80 mg daglig, gitt som en enkeltdose (en Lescol DEPOT 80 mg depottablett) når som helst på dagen eller som en 40 mg fluvastatindose gitt to ganger daglig (en dose på morgenen og en dose på kvelden).

Høyeste lipidsenkende effekt med en gitt dose oppnås innen 4 uker. Dosejustering bør utføres med intervaller på 4 uker eller mer.

Sekundær profylakse mot koronar hjertesykdom

Hos pasienter med koronar hjertesykdom etter perkutane koronarintervensjoner er egnet daglige dose 80 mg.

Lescol DEPOT er effektivt som monoterapi. Når Lescol DEPOT brukes i kombinasjon med kolestyramin eller andre resiner, bør det gis minst 4 timer etter resinet, for å unngå signifikant interaksjon på grunn av binding av legemidlet til resinet. I tilfeller hvor samtidig administrering med et fibrat eller niacin er nødvendig, bør nytte-risiko-forholdet ved samtidig behandling vurderes nøye (for bruk med fibrater eller niacin se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Før initiering av behandling med fluvastatin hos barn og ungdom i alderen 9 år og eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, bør pasienten settes på en standard kolesterolsenkende diett som vedvarer under behandling.

Anbefalt startdose er 20 mg fluvastatin. Dosejustering bør utføres med 6-ukers intervaller. Dosen bør tilpasses individuelt i henhold til baseline LDL-C-nivåer og det anbefalte behandlingssmålet som er satt. Maksimum daglig dose som administreres er 80 mg enten som fluvastatin 40 mg to ganger daglig eller som én Lescol DEPOT 80 mg depottablett en gang daglig.

Bruk av fluvastatin i kombinasjon med nikotinsyre, kolestyramin eller fibrater hos barn og ungdom har ikke blitt undersøkt.

Lescol DEPOT har kun blitt undersøkt hos barn i alderen 9 år og eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi.

Nedsatt nyrefunksjon

Lescol DEPOT fjernes av leveren, mindre enn 6 % av den administrerte dosen utskilles i urinen. Farmakokinetikken til fluvastatin forblir uforandret hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos disse pasientene. På grunn av begrenset erfaring med doser > 40 mg/dag ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Kreatinin clearance < 0,5 ml/sek eller 30 ml/min), bør disse dosene imidlertid initieres med forsiktighet.

Nedsatt leverfunksjon

Lescol DEPOT er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller vedvarende forhøyede serumtransaminaser uten kjent årsak (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig i denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Lescol DEPOT depottabletter kan tas med eller uten mat men bør svelges hele med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Lescol DEPOT er kontraindisert hos pasienter:

- med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- med aktiv leversykdom eller vedvarende forhøyede serumtransaminaser uten kjent årsak (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).
- under graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av fatal og ikke-fatal leversvikt med noen statiner inkludert Lescol DEPOT. Selv om det ikke er funnet en årsakssammenheng med Lescol DEPOT-behandling, bør pasienter få råd om å rapportere ethvert mulig symptom eller tegn på leversvikt (f. eks. kvalme, oppkast, tap av appetitt, gulsott, redusert hjernefunksjon, lett for å få blåmerker eller blødning) og avslutning av behandling bør vurderes.

Som med andre lipidsenkende legemidler, er det anbefalt at leverfunksjonstester utføres før behandlingen starter, 12 uker etter behandlingsstart eller doseøkning og deretter periodisk for alle pasienter. Dersom en stigning i aspartataminotransferase eller alaninaminotransferase skulle overskride 3 ganger øvre grense av normalverdi og forbli forhøyet, bør behandlingen seponeres. I svært sjeldne tilfeller har mulig legemiddelrelatert hepatitt som opphørte ved seponering av behandling vært observert.

Forsiktighet bør utvises når Lescol DEPOT gis til pasienter med tidligere leversykdom eller høyt alkoholforbruk.

Skjelettmuskel

Myopati har sjeldent vært rapportert for fluvastatin. Myositt og rabdomyolyse har svært sjelden vært rapportert. Hos pasienter med uforklarlig diffus myalgi, muskelømheter eller muskelsvakhet og/eller tydelig økning i kreatin kinase (CK)-verdier må myopati, myositt eller rabdomyolyse vurderes. Pasientene bør derfor oppfordres til straks å rapportere uforklarlige muskelsmerter, muskelømheter eller muskelsvakhet, spesielt hvis dette ledsages av sykdomsfølelse eller feber.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Interaksjon med fusidinsyre

Lescol DEPOT må ikke administreres samtidig med fusidinsyre eller inntil 7 dager etter avsluttet fusidinsyrebehandling. Hos pasienter hvor bruken av systemisk fusidinsyre er ansett som nødvendig, bør statinbehandlingen avbrytes under hele varigheten av fusidinsyrebehandling. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) har blitt rapportert hos pasienter som mottar en kombinasjon av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasienten bør rådes til å søke medisinsk hjelp umiddelbart om de opplever symptomer på muskelsvakhet, -smerter eller -ømheter.

Statinbehandlingen kan gjeninnføres syv dager etter den siste fusidinsyredosen.

I unntakstilfeller, hvor forlenget systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, bør behovet for samtidig administrering av Lescol DEPOT og fusidinsyre vurderes fra sak til sak og under nøye medisinsk overvåkning.

Kreatin kinase-målinger

Det finnes ingen dokumentasjon som taler for rutinemessig kontroll av total plasma CK eller nivået av andre muskelenzymer hos asymptomatiske pasienter som behandles med statiner. Dersom CK skal måles, bør ikke dette gjøres etter kraftig fysisk anstrengelse eller når det foreligger andre plausible årsaker til forhøyet CK, ettersom dette gjør tolkningen av resultatene vanskelig.

Før behandling

I likhet med alle andre statiner, bør fluvastatin forskrives med forsiktighet til pasienter med predisponerende faktorer for rabdomyolyse og dets komplikasjoner. Kreatin kinase-verdier bør måles før oppstart av fluvastatinbehandling i følgende situasjoner:

- Nyresvikt

- Hypotyreose
- Tidligere erkjent eller familiær arvelig muskelsykdom
- Tidligere muskeltoksisitet med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbruk
- Sepsis
- Hypotensjon
- Intensiv styrketrening
- Store kirurgiske inngrep
- Alvorlige metabolske, endokrine eller elektrolyttsykdommer
- Hos eldre (alder > 70 år) bør nødvendigheten av slike målinger vurderes i henhold til andre predisponerende faktorer for rabdomyolyse

I slike situasjoner bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk monitorering anbefales. Hvis nivået av CK er signifikant forhøyet ($> 5 \times$ øvre referansegrense (ULN)) i utgangspunktet, bør målingene gjøres på nytt innen de påfølgende 5 til 7 dager for å bekrefte resultatet. Hvis CK-nivået fortsatt er signifikant forhøyet ($> 5 \times$ ULN) i utgangspunktet, bør ikke behandlingen startes.

Under behandling

Dersom muskelsymptomer som smerter, svakhet eller kramper forekommer hos pasienter som behandles med fluvastatin, bør CK-nivået måles. Dersom disse nivåene er signifikant forhøyet ($> 5 \times$ ULN) bør behandlingen stanses.

Dersom muskelsymptomer er kraftige og gir daglig ubehag selv om CK-nivåer er forhøyet til $\leq 5 \times$ ULN, bør seponering av behandlingen vurderes.

Dersom symptomene blir borte og CK-nivåer normaliseres, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med fluvastatin eller et annet statin, men da med laveste dose og nøye oppfølging.

Det er rapportert økt risiko for myopati hos pasienter som behandles med immunsuppressive midler (inkludert ciklosporin), fibrater, nikotinsyre eller erytromycin samtidig med andre HMG-CoA reduktasehemmere. Etter markedsføring er det rapportert isolerte tilfeller av myopati ved samtidig bruk av fluvastatin og ciklosporin, og samtidig bruk av fluvastatin og kolkisiner. Lescol DEPOT bør anvendes med forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med de nevnte legemidlene (se pkt. 4.5).

Interstitiell lungesykdom

Eksepsjonelle tilfeller av interstitiell lungesykdom har blitt rapportert med noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Dette kan inkludere tilstedeværelse av dyspne, ikke-produktiv hoste og forverret generell helse (utmattelse, vekttap og feber). Dersom det mistenkes at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom bør statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Det finnes noe resultater som tyder på at statiner som legemiddelgruppe øker nivået av blodsukkeret, og hos noen pasienter, med høy risiko for fremtidig diabetes, kan dette gi et nivå av hyperglykemi hvor diabetesbehandling er hensiktsmessig. Denne risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i kardiovaskulær risiko statiner gir og bør derfor ikke være grunnlag for å avbryte statinbehandling. Pasienter i risikogruppe (fastende glukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i samsvar med nasjonale retningslinjer.

Myasthenia gravis eller okulær myasteni

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Lescol DEPOT skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Hos pasienter i alderen < 18 år har ikke effekt og sikkerhet blitt undersøkt for lengre behandlingsperioder enn to år. Det foreligger ingen data om fysisk, intellektuell og seksuell modning (pubertet) for forlenget behandlingsperiode. Langtidseffekt av Lescol DEPOT-behandling hos barn for å redusere morbiditet og mortalitet i voksen alder har ikke blitt etablert (se pkt. 5.1).

Fluvastatin har kun blitt undersøkt hos barn fra 9 år og eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (se pkt. 5.1 for detaljer). Hos prepubertale barn bør de potensielle risikoene og fordelene evalueres nøye før behandlingstart fordi erfaring i denne gruppen er svært begrenset.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Det foreligger ingen data på bruk av fluvastatin hos pasienter med den svært sjeldne tilstanden homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fibrater og niacin

Samtidig administrering av fluvastatin med bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat eller niacin (nikotinsyre) har ingen klinisk relevant effekt på biotilgjengeligheten av fluvastatin eller andre lipidsenkende legemidler. Siden det er observert en økt risiko for myopati og/eller rabdomyolyse hos pasienter som får andre HMG-CoA reduktasehemmere sammen med noen av disse molekylerne, bør nytte og risiko ved samtidig behandling vurderes nøye og disse kombinasjonene bør kun brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Kolkisiner

Myotoksisitet, inkludert muskelsmerte, svakhet og rabdomyolyse, har blitt rapportert hos isolerte tilfeller ved samtidig administrering av kolkisiner. Nytte og risiko ved samtidig behandling bør vurderes nøye og disse kombinasjonene bør bare brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Studier hos nyretransplanterte pasienter indikerer at biotilgjengeligheten av fluvastatin (opptil 40 mg/dag) ikke er økt i klinisk signifikant grad hos pasienter som står på stabilt ciklosporinregime. Resultatene fra en annen studie hvor Lescol DEPOT depottabletter (80 mg fluvastatin depottabletter) ble gitt til nyretransplanterte pasienter på stabilt ciklosporinregime, viste at fluvastatineksponering (AUC) og maks. konsentrasjon (C_{max}) ble økt 2 ganger sammenlignet med historiske data hos friske personer. Selv om disse økningene i fluvastatinnivåene ikke var klinisk signifikante, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet. Start- og vedlikeholdsdose av fluvastatin bør være så lav som mulig når den kombineres med ciklosporin.

Lescol DEPOT (80 mg fluvastatin depottabletter) hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten til ciklosporin ved samtidig administrering.

Warfarin og andre kumarinderivater

Hos friske frivillige hadde ikke bruk av fluvastatin og warfarin (enkeltdose) noen negativ effekt på plasmanivået av warfarin og protrombintid sammenlignet med warfarin alene. Isolerte tilfeller av blødningsepisoder og/eller økt protrombintid har imidlertid svært sjeldent vært rapportert hos pasienter som har fått fluvastatin samtidig med warfarin eller andre kumarinderivater. Det anbefales at protrombintiden monitoreres når behandling med fluvastatin initieres, avsluttes eller når dosen endres hos pasienter som behandles med warfarin eller andre kumarinderivater.

Rifampicin

Fluvastatin gitt til friske, frivillige som var forhåndsbehandlet med rifampicin (rifampin) førte til ca. 50 % reduksjon av fluvastatins biotilgjengelighet. Selv om det foreløpig ikke er noen kliniske tegn til at den lipidsenkende effekten av fluvastatin er endret hos pasienter som behandles med rifampicin over lang tid (f.eks. behandling for tuberkulose), kan det være nødvendig med en dosejustering av fluvastatin for å sikre en tilfredsstillende reduksjon i lipidnivå.

Orale antidiabetiske legemidler

Hos pasienter som fikk oral sulfonylurea (glibenklamid, (glyburid), tolbutamid) for behandling av ikke-insulinavhengig (type 2) diabetes mellitus, førte ikke tillegg av fluvastatin til noen klinisk signifikant endring i glykemisk kontroll. Hos ikke-insulinavhengig (type-2) diabetes mellitus-pasienter behandlet med glibenklamid (n=32) førte administrering av fluvastatin (40 mg to ganger daglig i 14 dager) til en økning i gjennomsnittlig C_{max} , AUC og $t_{1/2}$ på henholdsvis ca. 50 %, 69 % og 121 %. Glibenklamid (5 til 20 mg daglig) økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC av fluvastatin med henholdsvis 44 % og 51 %. I denne studien var det ingen endringer i glukose, insulin og C-peptidnivå. Pasienter som behandles med både glibenklamid (glyburid) og fluvastatin bør imidlertid fortsette nødvendig monitorering dersom fluvastatindosen økes til 80 mg daglig.

Gallesyrebindere

Fluvastatin bør gis minst 4 timer etter resinet (f.eks. kolestyramin) for å unngå en signifikant interaksjon på grunn av binding av legemidlet til resinet.

Flukonazol

Administrering av fluvastatin til friske, frivillige personer som hadde fått forhåndsbehandling med flukonazol (CYP 2C9-inhibitor) førte til en økning i eksponering og maks. konsentrasjon av fluvastatin på ca. 84 % og 44 %. Selv om det ikke var noen kliniske tegn på at sikkerhetsprofilen til fluvastatin ble endret hos pasienter som ble forhåndsbehandlet med flukonazol i 4 dager, bør forsiktighet utvises når fluvastatin administreres samtidig med flukonazol.

Histamin H2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere

Samtidig administrering av fluvastatin med cimetidin, ranitidin eller omeprazol fører til en økning i biotilgjengeligheten av fluvastatin, som imidlertid ikke er klinisk relevant.

Fenytoin

Endringene i fenytoins farmakokinetikk ved samtidig administrering med fluvastatin er relativt liten, og ikke klinisk signifikant. Derfor er rutinemessig monitorering av fenytoins plasmanivå tilstrekkelig ved samtidig administrering med fluvastatin.

Kardiovaskulære legemidler

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner opptrer når fluvastatin administreres samtidig med propranolol, digoksin, losartan, klopidoogrel eller amlodipin. Basert på farmakokinetiske data er monitorering eller dosejustering ikke nødvendig når fluvastatin administreres samtidig med disse legemidlene.

Itrakonazol og erytromycin

Samtidig administrering av fluvastatin og de potente cytokrom P450 (CYP) 3A4-inhibitorerne itraconazol og erytromycin har minimal effekt på biotilgjengeligheten av fluvastatin. Basert på den minimale involveringen av dette enzymet i metabolismen av fluvastatin, antas det at andre CYP3A4-hemmere (feks. ketokonazol, ciklosporin) sannsynligvis ikke påvirker biotilgjengeligheten av fluvastatin

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk eller

farmakokinetisk, eller begge deler) er ennå ukjent. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) har blitt rapportert hos pasienter som mottar denne kombinasjonen.

Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, bør behandling med Lescol DEPOT avbrytes under hele fusidinsyrebehandlingen. **Se også pkt. 4.4.**

Grapefruktjuice

Basert på at fluvastatin ikke interagerer med andre CYP3A4-substrater, forventes det ikke at fluvastatin interagerer med grapefruktjuice.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon.

Dersom en pasient blir gravid under behandling med Lescol DEPOT, bør behandlingen avbrytes.

Graviditet

Det foreligger utilstrekkelige data vedrørende bruk av fluvastatin under graviditet.

Fordi HMG-CoA reduktasehemmere reduserer syntesen av kolesterol og muligens av andre biologiske aktive substanser avledet fra kolesterol, kan dette føre til fosterskade når det gis til gravide kvinner. Lescol DEPOT er derfor kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Basert på prekliniske data forventes det at fluvastatin utskilles i morsmelk. Det foreligger utilstrekkelig informasjon vedrørende fluvastatins effekter hos nyfødte/spedbarn.

Lescol DEPOT er kontraindisert hos ammende (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrestudier er det ikke observert effekter på fertilitet hos menn eller kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier vedrørende effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner har blitt utført.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er lette gastrointestinale symptomer, søvnløshet og hodepine.

Bivirkningene (Tabell 1) er listet opp etter MedDRA organklasser. Innen hver organklasse, er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien, ved å benytte følgende frekvensinndeling (CIOMS III), også angitt for hver bivirkning: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Tabell 1 Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne:	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Overfølsomhetsreaksjoner (utslett, urtikaria)

Svært sjeldne:	Anafylaktisk reaksjon
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Svært sjeldne:	Parestesi, dysestesi, hypoestesi, også kjent å være forbundet med underliggende hyperlipidemi
Ikke kjent	Myasthenia gravis
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Okulær myasteni
Karsykdommer	
Svært sjeldne:	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ikke kjent*	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, magesmerter, dyspepsi
Svært sjeldne:	Pankreatitt
Ikke kjent*	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne:	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært sjeldne:	Angioødem, ansiktsødem og andre hudreaksjoner (f.eks. eksem, dermatitt, bulløst eksantem)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Sjeldne:	Myalgi, muskulær svakhet, myopati
Svært sjeldne:	Rabdomyolyse, lupus-lignende syndrom, myositt
Ikke kjent	Immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Ikke kjent*	Eretil dysfunksjon
Undersøkelser	
Vanlige	Økte blodverdier av kreatin fosfokinase, økte blodverdier av transaminaser

* Basert på erfaring med Lescol (fluvastatin) etter markedsføringstillatelse via spontane rapporter og litteraturreporter. Siden disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon med ukjent størrelse, er det ikke mulig å sikkert estimere hyppigheten som derfor kategoriseres som ikke kjent.

Følgende uønskede hendelser har blitt rapportert med noen statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert søvnløshet og mareritt
- Hukommelsestap
- Seksuell dysfunksjon
- Depresjon
- Diabetes mellitus: Frekvensen vil være avhengig av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, tidligere hypertensjon)
- Tendinopati, noen ganger komplisert av seneruptur

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Sikkerhetsprofilen for fluvastatin hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi vurdert hos 114 pasienter i alderen 9 til 17 år behandlet i to åpne ikke-komparative kliniske studier var den samme som den observert hos voksne. I begge de kliniske studiene ble det ikke observert noen effekt på vekst og seksuell modning (pubertet). Studienes evne til å avdekke behandlingseffekt i dette området var imidlertid lav.

Laboratoriefunn

Biokjemiske abnormaliteter i leverfunksjonen har vært forbundet med HMG-CoA reduktasehemmere og andre lipidsenkende midler. Basert på samleanalyser fra kontrollerte kliniske studier, ble økning i alaninaminotransferase eller aspartataminotransferaseverdier på mer enn 3 ganger øvre normalverdi sett hos 0,2 % som brukte fluvastatin kapsler 20 mg/dag, 1,5 % til 1,8 % som brukte fluvastatin kapsler 40 mg/dag, 1,9 % som brukte Lescol DEPOT depottabletter 80 mg/dag og for 2,7 % til 4,9 % som brukte fluvastatin 40 mg kapsler to ganger daglig. De fleste pasientene med disse unormale biokjemiske funnene var asymptomatiske. Betydelige økninger i CK-nivåer til mer enn 5 x ULN er sett hos noen få pasienter (0,3 til 1,0 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Foreløpig er det begrenset erfaring med overdosering av fluvastatin. Spesifikk behandling er ikke tilgjengelig for overdose med Lescol DEPOT. Dersom en overdose inntreffer bør pasienten behandles symptomatisk og nødvendige støttende tiltak iverksettes etter behov. Leverfunksjonstester og serum-CK-nivåer bør monitoreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA reduktasehemmere, ATC kode: C10A A04

Fluvastatin, et syntetisk kolesterolsenkende legemiddel, er en kompetitiv hemmer av HMG-CoA reduktase som er ansvarlig for omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat, et forstadium til steroler, inkludert kolesterol. Effekten utøves hovedsakelig i leveren. Fluvastatin er en racemisk blanding av de to erytroenantiomerene, hvorav den ene utøver den farmakologiske aktiviteten. Hemming av kolesterolbiosyntesen reduserer kolesterolmengden i leverceller, noe som stimulerer syntese av LDL-reseptorer og derved økes opptaket av LDL-partikler. Dette medfører en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av kolesterol.

Lescol DEPOT reduserer total-C, LDL-C, Apo-B og triglyserider, samt øker HDL-C hos pasienter med primær hyperkolesterolemi og kombinert dyslipidemi.

I 12 placebokontrollerte studier hos pasienter med Type IIa eller IIb hyperlipoproteinemi ble Lescol (fluvastatin kapsler) gitt alene til 1621 pasienter. Daglig doseregime var 20 mg, 40 mg og 80 mg (40 mg to ganger daglig) i minst 6 uker. I en 24 ukers analyse medførte daglige doser på 20 mg, 40 mg og 80 mg doserelaterte reduksjoner i total-C, LDL-C, Apo-B og triglyserider og økning i HDL-C (se Tabell 2).

Lescol DEPOT (fluvastatin 80 mg depottabletter) ble administrert til over 800 pasienter i tre pivotale studier med 24 ukers behandling med aktiv substans og sammenlignet med Lescol (fluvastatin kapsler) 40 mg én eller to ganger daglig. Lescol DEPOT, gitt som en enkeltdose på 80 mg reduserte signifikant total-C, LDL-C, triglyserider (TG) og Apo-B (se Tabell 2).

Terapeutisk respons er godt etablert innen to uker, og maksimum respons oppnås innen fire uker. Etter fire behandlingsuker var median reduksjon i LDL-C 38 % og ved uke 24 (endepunkt) var median reduksjon i LDL-C 35 %. Det ble også observert signifikant økning i HDL-C.

Tabell 2 Median prosentforandring på lipidparametre fra baseline til uke 24 Placebokontrollerte studier (fluvastatin 20 mg og 40 mg kapsler) og aktivkontrollerte studier (Lescol DEPOT)

Dose	Total-C		TG		LDL-C		Apo-B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Alle pasienter										
Fluvastatin kapsler 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin kapsler 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin kapsler 40 mg to ganger daglig ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol DEPOT 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Baseline TG ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatin kapsler 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin kapsler 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin kapsler 40 mg to ganger daglig ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol DEPOT 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Data for fluvastatin 20 mg og 40 mg kapsler fra 12 placebokontrollerte studier

² Data for Lescol DEPOT depottabletter 80 mg fra tre 24-ukers kontrollerte studier

I ”Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study” (LCAS) ble effekt av fluvastatin ved koronar aterosklerose vurdert ved kvantitativ koronarangiografi hos kvinner og menn (35 til 75 år) med koronar hjertesykdom og baseline LDL-C-nivå på 3,0 til 4,9 mmol/L (115 til 190 mg/dl). I denne randomiserte dobbeltblinde kontrollerte kliniske studien, ble 429 pasienter behandlet med enten fluvastatin 40 mg daglig eller placebo. Kvantitative koronarangiogrammer ble vurdert ved baseline og etter 2,5 års behandling og var mulig å vurdere hos 340 av 429 pasienter. Behandling med fluvastatin forsinket utviklingen av koronare ateroskleroselesjoner med 0,072 mm (95 % konfidensintervall i behandlingsforskjell fra –0,1222 til –0,022 mm) over 2,5 år, målt som endring i minimum lumendiameter (fluvastatin –0,028 mm vs. placebo –0,100 mm). Det har ikke blitt vist noen direkte sammenheng mellom angiografiske funn og risiko for kardiovaskulære hendelser.

I ”Lescol Intervention Prevention Study” (LIPS) ble effekt av fluvastatin på viktige hjertebivirkninger (MACE; f.eks. hjertedød, ikke-dødelig hjerteinfarkt og koronar revaskularisering) vurdert hos pasienter med koronar hjertesykdom som først hadde vært gjennom vellykket koronar revaskularisering. Studien inkluderte mannlige og kvinnelige pasienter (18 til 80 år) med total-C-nivå ved baseline fra 3,5 til 7,0 mmol/L (135 til 270 mg/dl).

I denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien reduserte fluvastatin (n=844), gitt som 80 mg daglig over 4 år, signifikant risikoen for første MACE med 22 % (p=0,013) sammenlignet med placebo (n=833). Primært endepunkt for MACE forekom hos 21,4 % av pasienter behandlet med fluvastatin versus 26,7 % av pasienter behandlet med placebo (absolutt risikoforskjell: 5,2 %; 95 % CI: 1,1 til 9,3). Denne fordelaktige effekten er spesielt verdt å legge merke til hos pasienter med diabetes mellitus og hos pasienter med flerkarssykdom.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Sikkerhet og effekt av Lescol (fluvastatin kapsler) og Lescol DEPOT (fluvastatin depottabletter) hos barn og ungdom i alderen 9-16 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi har blitt evaluert i 2 åpne ikke-kontrollerte kliniske studier av 2 års varighet. 114 pasienter (66 gutter og 48 jenter) ble behandlet med fluvastatin gitt som enten fluvastatin kapsler (20 mg/dag til 40 mg to ganger daglig)

eller Lescol DEPOT 80 mg depottabletter én gang daglig. Et dosetitreringsregime basert på LDL-C-respons ble benyttet.

Den første studien inkluderte 29 prepubertale gutter, 9-12 års alder, som hadde et LDL-C-nivå på > 90 percentilen for alder og hvor en av foreldrene hadde primær hyperkolesterolemi og enten en familiær historie med prematur iskemisk hjertesykdom eller senexantomatose. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 226 mg/dl tilsvarende 5,8 mmol/L (intervall 137-354 mg/dl tilsvarende 3,6-9,2 mmol/L). Alle pasientene startet med fluvastatin kapsler 20 mg daglig med dosejustering hver 6. uke til 40 mg daglig, deretter 80 mg daglig (40 mg to ganger daglig) for å oppnå et mål på LDL-kolesterol på 96,7 til 123,7 mg/dl (2,5 mmol/L til 3,2 mmol/L).

Den andre studien inkluderte 85 mannlige og kvinnelige pasienter, 10 til 16 års alder, som hadde et LDL-C > 190 mg/dl (tilsvarende 4,9 mmol/L) eller LDL-C > 160 mg/dl (tilsvarende 4,1 mmol/L) og en eller flere risikofaktorer for koronar hjertesykdom, eller LDL-C > 160 mg/dl (tilsvarende 4,1 mmol/L) og en påvist LDL-reseptordefekt. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 225 mg/dl tilsvarende 5,8 mmol/L (intervall: 148-343 mg/dl tilsvarende 3,8-8,9 mmol/L). Alle pasientene startet med fluvastatin kapsler 20 mg daglig med dosejustering hver 6. uke til 40 mg daglig, deretter 80 mg daglig (Lescol DEPOT 80 mg depottabletter) for å oppnå et LDL-C-mål på < 130 mg/dl (3,4 mmol/L). 70 pasienter var pubertale eller postpubertale (n=69 ble evaluert for effekt).

I den første studien (hos prepubertale gutter) reduserte daglige doser av Lescol 20 til 80 mg plasmanivåene av total-C og LDL-C med henholdsvis 21 % og 27 %. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C var 161 mg/dl tilsvarende 4,2 mmol/L (intervall: 74-336 mg/dl tilsvarende 1,9-8,7 mmol/L). I den andre studien (hos pubertale eller postpubertale jenter og gutter), reduserte daglige doser av Lescol 20 til 80 mg plasmanivåene av total-C og LDL-C med henholdsvis 22 % og 28 %. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C var 159 mg/dl tilsvarende 4,1 mmol/L (intervall: 90-295 mg/dl tilsvarende 2,3-7,6 mmol/L).

De fleste pasientene i begge studiene (83 % i den første studien og 89 % i den andre studien) ble titrert til den høyeste daglige dosen på 80 mg. Ved studiens endepunkt oppnådde 26 til 30 % av pasientene i begge studiene målsetningen om LDL-C på < 130 mg/dl (3,4 mmol/L).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluvastatin absorberes raskt og fullstendig (98 %) etter oral administrering av en løsning til friske frivillige som hadde fastet. Etter oral administrering av Lescol DEPOT (fluvastatin depottabletter), og sammenlignet med kapsler, er absorpsjonsraten av fluvastatin nesten 60 % langsommere, mens den gjennomsnittlige tiden i sirkulasjonen for fluvastatin økes med ca. 4 timer. Etter mat absorberes substansen med redusert hastighet.

Distribusjon

Fluvastatin utøver sin hovedeffekt i leveren, som også er hovedorganet for dens metabolisme. Absolutt biotilgjengelighet fra systemisk blodkonsentrasjon er 24 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/f) for legemidlet er 330 liter. Mer enn 98 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner, og denne bindingen er ikke påvirket av verken konsentrasjon av fluvastatin, eller av warfarin, salisylsyre eller glyburid.

Biotransformasjon

Fluvastatin metaboliseres hovedsakelig i lever. De viktigste komponentene i sirkulasjonen er fluvastatin og den farmakologisk inaktive N-desisopropylpropionsyremetabolitten. De hydroksylerte metabolittene har farmakologisk aktivitet, men finnes ikke i systemisk sirkulasjon. Det finnes atskillige alternative cytokrom P450 (CYP450) metabolismeveier for fluvastatin biotransformasjon og metabolismen av fluvastatin er derfor relativt lite sensitiv for CYP450 inhibering.

Fluvastatin hemmer kun metabolismen av forbindelser som metaboliseres av CYP2C9. Til tross for potensielle kompetitive interaksjoner mellom fluvastatin og forbindelser som er substrater for CYP2C9, som diklofenak, fenytoin, tolbutamid og warfarin, indikerer kliniske data at disse interaksjonene er lite sannsynlige.

Eliminasjon

Etter administrering av 3H-fluvastatin til friske frivillige er utskillelsen av radioaktivitet ca. 6 % i urinen og 93 % i fæces, og fluvastatin står for mindre enn 2 % av totalt utskilt radioaktivitet. Plasma clearance for fluvastatin hos mennesker ble beregnet til $1,8 \pm 0,8$ L/min. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state viser ingen tegn på akkumulering av fluvastatin etter administrering av 80 mg daglig. Etter oral administrering av 40 mg Lescol, er terminal halveringstid for fluvastatin $2,3 \pm 0,9$ timer.

Pasientkarakteristikker

Plasmakonsentrasjoner av fluvastatin varierer ikke med verken alder eller kjønn i den generelle populasjonen. Det er imidlertid observert økt respons av behandlingen hos kvinner og eldre. Siden fluvastatin hovedsakelig elimineres via gallen og utsettes for betydelig presystemisk metabolisme, er det potensiale for akkumulering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Ingen farmakokinetiske data hos barn er tilgjengelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De konvensjonelle studiene, inkludert sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet viste ingen andre risikoer for pasientene enn de som forventes av den farmakologiske virkningsmekanismen. Noen endringer som er vanlige for HMG-CoA-reduktasehemmere er identifisert i toksisitetsstudier. Basert på kliniske funn er leverfunksjonstester allerede anbefalt (se pkt. 4.4). Ytterligere toksisitet sett hos dyr var enten ikke relevant ved bruk hos mennesker, eller de oppstod ved eksponeringsnivåer som er tilstrekkelig over den høyeste eksponeringen hos mennesker og indikerer liten relevans ved klinisk bruk. Til tross for teoretisk betydning med tanke på kolesterols rolle i fosterutvikling, antyder ikke dyrestudier embryotoksisk og teratogen potensiale av fluvastatin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Lescol DEPOT 80 mg depottabletter:

Kjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Hydroksypropylcellulose
Kaliumhydrogenkarbonat
Povidon
Magnesiumstearat

Drasjerlag:

Hypromellose
Makrogol 8000
Gult jernoksid (E172)
Titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Lescol DEPOT 80 mg depottabletter pakket i HDPE plastboks og aluminium/aluminium-blisterpakning:

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Lescol DEPOT 80 mg depottabletter:

Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lescol DEPOT 80 mg depottabletter:

hvit plastboks (HDPE).

Pakningsstørrelser: 28, 30, 50, 98 og 100 (2x50 eller 1x100) depottabletter.

Sykehuspakninger á 300 (15x20) og 600 (30x20) depottabletter.

Aluminium/aluminium-blisterpakning (à7 eller 14 depottabletter):

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28 (4x7 eller 2x14), 28 (i perforert endoseblister), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 og 98 (14x7 eller 7x14) depottabletter.

Sykehuspakninger à 28, 56, 98 og 490 (endose) depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ETHYX PHARMACEUTICALS, 19 rue Duquesne, 69006 Lyon, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 99-8131

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2001

Dato for siste fornyelse: 3. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2024