

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>47 61-2, 28.04.09</u>
Одобрено: <u>33 / 11.03.09</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LESCOL® 40 mg capsules / ЛЕСКОЛ 40 mg твърди капсули

LESCOL® XL 80 mg prolonged-release tablets / ЛЕСКОЛ XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: [R*,S*- (E)]-(±)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate флувастатин натрий (*fluvastatin sodium*)

Всяка капсула LESCOL съдържа 42,12 mg флувастатин натрий, еквивалентни на 40 mg флувастатин - свободна киселина.

Всяка таблетка с удължено освобождаване LESCOL XL съдържа 84,24 mg флувастатин натрий, еквивалентни на 80 mg флувастатин - свободна киселина.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Капсули и таблетки с удължено освобождаване за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дислипидемия

Възрастни

LESCOL/ LESCOL XL е показан като добавка към диетата с цел редукция на повишените стойности на общия холестерол, холестерола с ниска плътност (LDL-C), аполипопротеин В (apo В) и нивото на триглицеридите (TG) и с цел повишаване на стойностите на холестерола с висока плътност (HDL-C) при възрастни с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (тип Фредриксон IIa и IIb).

Детско население

LESCOL/ LESCOL XL е показан като допълнение към диетата с цел редукция на повишените стойности на общия холестерол, холестерола с ниска плътност (LDL-C), аполипопротеин В (apo В) и нивото на триглицеридите (TG) и с цел повишаване на стойностите на холестерола с висока плътност (HDL-C) при деца и подрастващи на 9 или повече години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Други показания

При възрастни пациенти LESCOL/ LESCOL XL е показан и за забавяне развитието на коронарната атеросклероза с първична хиперхолестеролемия, включително леки форми и при исхемична болест на сърцето.

LESCOL/ LESCOL XL е показан за вторична превенция на сериозни нежелани сърдечносъдови събития (сърдечна смърт, не фатален инфаркт на миокарда и коронарна реваскуларизация) при



възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция (PCI).

4.2 Дозировка и начин на приложение

LESCOL може да се приема вечер или преди лягане независимо от храната. LESCOL® XL може да се прилага в еднократна доза по всяко време на деня с или без храна. Таблетките LESCOL/ LESCOL XL трябва да се поглъщат цели с чаша вода. Максималният липидопонижаващ ефект на приета доза се достига в рамките на 4 седмици. Дозите трябва да се адаптират според терапевтичния отговор на пациента през интервали от 4 седмици или повече. Терапевтичният ефект на LESCOL/ LESCOL XL се запазва при продължителна употреба.

Дозировка при възрастни

Преди да се пристъпи към лечение с LESCOL/ LESCOL XL пациентът трябва да бъде подложен на стандартна холестерол-понижаваща диета. Диетата трябва да се спазва и в хода на лечението.

Препоръчителната начална доза е 40 mg (една капсула LESCOL 40 mg веднъж дневно) или 80 mg (1 таблетка с удължено освобождаване LESCOL® XL 80 mg веднъж дневно или 1 капсула Lescol 40 mg два пъти дневно). При леките случаи може да са достатъчни и 20 mg флувастатин (1 капсула LESCOL 20 mg). Началната дозировка трябва да се определи индивидуално, според изходното ниво на LDL-C, за да се постигне желаната цел на лечението.

При пациенти с исхемична болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция, необходимата доза е 80 mg дневно.

LESCOL/ LESCOL XL е ефективен като монотерапия. Съществуват данни, подкрепящи ефективността и безопасността на флувастатин в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати. (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Детско население

Преди да се пристъпи към лечение с LESCOL/ LESCOL XL, пациентът трябва да бъде подложен на стандартна холестерол-понижаваща диета в продължение на 6 месеца. Диетата трябва да се спазва и в хода на лечението.

Препоръчаната начална доза е 40 mg (една капсула LESCOL 40 mg веднъж дневно) или 80 mg (1 таблетка с удължено освобождаване LESCOL® XL 80 mg веднъж дневно или по 1 капсула Lescol 40 mg два пъти дневно). При леките случаи може да са достатъчни и 20 mg флувастатин (1 капсула LESCOL 20 mg дневно). Началната доза трябва да се определи индивидуално, според изходното ниво на LDL-C, за да се постигне желаната терапевтична цел.

Употребата на флувастатин в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати, не са били проучвани при деца и подрастващи.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Флувастатин се елиминира през черния дроб, като по-малко от 6% от приетата доза се екскретира в урината. Фармакокинетиката на флувастатин остава непроменена при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. Следователно не се налага адаптиране на дозата при тези пациенти.



Пациенти с нарушена чернодробна функция

LESCOL/ LESCOL XL е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или персистиращо повишение на серумните трансминази с неизяснен произход. (вж. точки 4.3. Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациенти в напреднала възраст

В хода на клинични проучвания с LESCOL/ LESCOL XL, ефикасността и безопасността са демонстрирани в групи, както над, така и под 65-годишна възраст. В групата над 65-годишна възраст отговорът към лечението е засилен и няма данни за намалена поносимост. Следователно не се налага да се променя дозата на база на възрастта.

4.3 Противопоказания

LESCOL/ LESCOL XL е противопоказан:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към флувастатин или към което и да е от помощните вещества.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване или персистиращи повишени стойности на серумните трансминази с неизяснен произход.
- по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

Както и при други липидопонижаващи лекарства, се препоръчва изследване на чернодробната функция преди започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението или след повишаване на дозата и периодично по време на терапията при всички пациенти. Терапията трябва да се преустанови, ако възникне стабилно повишение на стойностите на аспартат-аминотрансферазата или аланинаминотрансферазата, което да надхвърля трикратно горната граница на нормата. В много редки случаи се установява възможно свързан с лечението хепатит, който претърпява обратно развитие след преустановяване на терапията.

Необходимо е особено внимание при употреба на LESCOL/ LESCOL XL при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или прием на големи количества алкохол.

Скелетна мускулатура

В редки случаи се докладва миопатия при употреба на флувастатин, много рядко са докладвани миозит и рабдомиолиза. При пациенти с необясними дифузни миалгии, мускулна чувствителност или слабост и/или отчетливо повишение на креатин киназата (СК), трябва да се има предвид миопатия, миозит или рабдомиолиза. Поради тази причина, пациентите трябва да са информирани, че е необходимо веднага да съобщават за поява на необясними мускулни болки, мускулна чувствителност и мускулна слабост, особено ако се съпровождат с общо неразположение и повишена температура.

Измерване на креатин киназата (СК)

По настоящем няма данни за необходимост от рутинно мониториране на общата плазмена креатин киназа или на нивата на други мускулни ензими при асимптоматични пациенти, лекувани със статини. Ако е необходимо измерване на креатин киназата, това не трябва да се извършва след тежки физически упражнения или в присъствие на други фактори, които биха могли да затруднят оценката на резултата.

Преди започване на лечението:



Както при другите статини, лекуващият лекар трябва да предписва флувастатин с повишено внимание при наличие на предразположение към рабдомиолиза и нейните усложнения. В следните ситуации е необходимо да се направи измерване на креатин киназата преди започване на лечението:

- бъбречно нарушение
- хипотиреозидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- анамнеза за мускулна токсичност при употреба на статин или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- при пациенти в напреднала възраст (над 70 години), трябва да се вземе под внимание необходимостта от измерване при наличие на други фактори предразполагащи към рабдомиолиза.

При тези случаи, рискът от лечението трябва да се разгледа във връзка с възможните ползи и се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходните нива на креатинкиназата са значително повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), нивата трябва да се измерят отново след 5-7 дни за потвърждение на резултата. Ако нивата са все още значително повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), не трябва да се иницира лечение.

По време на лечението:

Ако при пациенти, лекувани с флувастатин възникнат мускулни симптоми като болка, слабост или крампи е необходимо да се измерят стойностите на креатинкиназата. Ако се установи значително увеличение на стойностите (> 5 пъти горна граница на нормата), терапията трябва да се преустанови.

Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и стойностите на креатинкиназата да са завишени ≤ 5 пъти горната граница на нормата, трябва да се има предвид преустановяване на терапията.

В случай, че симптомите отшумят и стойностите на креатинкиназата се възвърнат в нормални граници, може да се има предвид повторно инициране на лечение с флувастатин или друг статин в най-ниската доза и под строго наблюдение.

Публикувани са данни за повишен риск от поява на миопатия при пациенти, едновременно приемащи имunosупресивни лекарствени продукти (вкл. циклоспорин), фибрати, никотинова киселина или еритромицин заедно с други HMG-CoA-редуктазни инхибитори. При клинични проучвания не е установено, обаче, развитие на миопатия при комбинирана терапия на флувастатин с никотинова киселина, фибрати или циклоспорин. Отделни случаи на миопатия са били докладвани при постмаркетинговите проучвания, при едновременната употреба на флувастатин с циклоспорин и на флувастатин с колхицин. LESCOL/ LESCOL XL може да се прилага с подобна адювантна терапия, но с повишено внимание. (Виж 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Детско население

Ефикасността и безопасността при пациенти под 18-годишна възраст не са били проучвани за периоди на лечение, по-дълги от 2 години.

Флувастатин е бил проучван само при деца на възраст 9 и повече години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма данни за използване на флувастатин при пациенти с рядкото заболяване известно като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с храна

Няма съществени различия в липидопонижаващия ефект на флувастатин при прием с вечерното хранене или 4 часа по-късно. Поради липсата на взаимодействие на флувастатин с други субстрати на CYP 3A4, не се очаква той да реагира със сок от грейпфрут.

Лекарствени взаимодействия

Влияние на други лекарства върху флувастатин

Производни на фибриновата киселина (фибрати) и ниацин (никотинова киселина)

Едновременното прилагане на флувастатин с бензафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат или ниацин (никотинова киселина) няма клинично зависим ефект върху бионаличността на флувастатин или другото липидопонижаващо лекарство. Но поради факта, че се наблюдава повишен риск от миопатия при пациенти приемащи други HMG-CoA редуктазни инхибитори с тези продукти, комбинациите трябва да се прилагат с повишено внимание (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Итраконазол и еритромицин

Едновременното прилагане на флувастатин с мощните инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 итраконазол и еритромицин има минимален ефект върху бионаличността на флувастатин. Имайки предвид минималното включване на този ензим в метаболизма на флувастатин, не се очаква други инхибитори на CYP 3A4 (като кетоназол, циклоспорин) да повлияват бионаличността му.

Флуконазол

Прилагането на флувастатин на здрави доброволци, предварително лекувани с fluconazole (CYP 2C9 инхибитор), води до повишаване на експозицията и пиковата концентрация на флувастатин с около 84% и 44%. Въпреки че няма клинични доказателства, че безопасността на флувастатин се е променила, при пациентите предварително лекувани 4 дни с fluconazole, трябва да се внимава при едновременната употреба на двете лекарства.

Циклоспорин

Изследвания при бъбречно-трансплантирани пациенти показват, че бионаличността на флувастатин (до 40 mg/ден) не се повишава в клинично-значима степен при пациенти с постоянен режим на циклоспорин. Резултатите от друго проучване, в което Lescol XL (80 mg флувастатин) е прилаган на пациенти с бъбречна трансплантация на постоянен режим на циклоспорин, показват, че експозицията (AUC) на флувастатин и максималната концентрация (C_{max}) са увеличени два пъти в сравнение с данните от анамнеза при здрави доброволци. Въпреки че тези резултати не са с клинично значение трябва да се внимава при употребата на тази комбинация (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Секвестранти на жлъчните киселини

Флувастатин трябва да се прилага поне 4 часа след холестеролпонижаващи смоли (напр. холестирамин), за да се предотврати значителното взаимодействие, вследствие свързване на лекарството със смолата.

Рифампицин (рифампин)

При приложение на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с рифампицин (рифампин), бионаличността на флувастатин намалява с около 50%. Въпреки че досега няма клинични данни, че ефикасността на флувастатин върху понижаването на липидните нива се променя, при пациенти, подложени на продължителна терапия с



рифампицин (напр. лечение на туберкулоза), може да се препоръча съответна промяна на дозата флувастатин, за да се осигури задоволителна редукция на липидните нива.

Хистамин H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Едновременното приложение на флувастатин с циметидин, ранитидин или омепразол повишава бионаличността на флувастатин, която все пак няма клинично значение. Въпреки, че не са проведени допълнителни изследвания е малко вероятно други H₂-рецепторни антагонисти/инхибитори на протонната помпа да повлияват бионаличността на флувастатин.

Фенитоин

Минималният ефект на фенитоина върху кинетиката на флувастатин показва, че не е необходимо коригиране на дозата флувастатин, която се употребява едновременно с фенитоин.

Лекарства за сърдечносъдови заболявания

Не настъпват клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато флувастатин се употребява едновременно с пропранолол, дигоксин, лосартан или амлодипин. Имайки предвид фармакокинетичните данни не се налага коригиране на дозата или мониторинг, когато флувастатин се прилага едновременно с тези лекарствени продукти.

Влияние на флувастатин върху други лекарства

Циклоспорин

И двата продукта Lescol IR (40 mg флувастатин) и Lescol XL (80 mg флувастатин) нямат ефект върху бионаличността на циклоспорин, когато се прилагат едновременно (виж и Влияние на други лекарства върху флувастатин).

Колхицин

Няма данни за фармакокинетичното взаимодействие между флувастатин и колхицин. При едновременната им употреба обаче има отделни доклади за миотоксичност, включваща мускулна болка и слабост и за рабдомиолиза.

Фенитоин

Общата изразеност на промените във фармакокинетиката на фенитоин при едновременното прилагане на флувастатин, е относително малка и без клинично значение. Следователно рутинен мониторинг на плазмените нива на фенитоина е достатъчен при едновременното прилагане с флувастатин.

Варфарин и други кумаринови производни

При здрави доброволци едновременното приложение на флувастатин и варфарин (еднократна доза) не повлиява неблагоприятно плазмените нива и протромбиновото време в сравнение със самостоятелното приложение на варфарин. Все пак се съобщава за изолирани случаи на кръвоизливи и/или удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с флувастатин в комбинация с варфарин или негови производни. Препоръчва се да се мониторира протромбиновото време, когато се започва или се преустановява лечение с флувастатин, или се променя дозата му при пациенти, получаващи варфарин или други кумаринови производни.

Перорални противодиабетни лекарства

При пациенти, получаващи перорално сулфанилурейно производни (глибенкламид [глибурид], толбутамид) за лечение на инсулин-независим захарен диабет (тип 2) (ИНЗД) прибавянето на флувастатин не води до клинично-значими промени в гликемичния контрол.

При лечение на пациенти с ИНЗД с глибенкламид (n = 32), приложението на флувастатин (40 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни) води до повишение на средната C_{max} АИС и $t_{1/2}$



на глибенкламид с приблизително 50%, 69% и 121% съответно. Глибенкламид (5 до 20 mg дневно) повишава средната C_{max} и AUC на флувастатин с 44% и 51% съответно. В хода на това проучване не е имало промени в нивата на глюкозата, инсулина и С-пептид. Все пак, пациентите на комбинирана терапия с глибенкламид (глибурид) и флувастатин, трябва да продължат да бъдат наблюдавани, когато дозата на флувастатин се повиши до 80 mg дневно.

4.6 Бременност и кърмене

(вж. точка 4.3 Противопоказания)

Бременност

HMG-CoA-редуктазните инхибитори понижават синтезата на холестерола, а вероятно и на други биологично активни вещества, производни на холестерол. Следователно, тези лекарства може да причинят увреждане на плода, ако се прилагат при бременни. LESCOL/ LESCOL XL е противопоказан при бременност.

Жени с фертилни функции, трябва да прилагат контрацепция. Ако в хода на лечение с LESCOL/ LESCOL XL пациентката забременее, приемът на лекарството трябва да се преустанови.

Кърмене

LESCOL/ LESCOL XL е противопоказан при кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за въздействие на флувастатин върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции (Таблица 1) са класифицирани по намаляване на честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); включително изолирани доклади. В рамките на всяка група, нежеланите реакции са подредени по намаляваща клинична значимост.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са леки стомашно-чревни симптоми, безсъние и главоболие.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Много редки: Тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Много редки: Анафилактична реакция

Психиатрични нарушения

Чести: Безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие

Много редки: Парестезии, дисестезии, хипестезии, за които е известно, че са свързани с подлежащите хиперлипидемични нарушения



Съдови нарушения

Много редки: Васкулит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диспепсия, коремна болка, гадене

Много редки: Панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Реакции на свръхчувствителност като обрив, уртикария

Много редки: Други кожни реакции (напр. екзема, дерматит, булозна екзантема), едем на лицето, ангиоедем.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Миалгия, мускулна слабост, миопатия.

Много редки: Рабдомиолиза, миозит, лупус-подобни реакции.

Детско население

Профилът на безопасност на флувастатин при деца и подрастващи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, оценен в хода на две клинични проучвания, е бил подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. И при двете клинични проучвания, всички деца и подрастващи са запазили нормалния си растеж и полово съзряване.

Лабораторни находки

Биохимични отклонения на чернодробната функция са свързани с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и други липидопонижаващи продукти. При малък брой пациенти (1 – 2%) е потвърдено повишаване нивата на трансаминазите повече от три пъти спрямо горната граница на нормата.

При много малък брой пациенти (0.3 – 1.0%) са докладвани отчетливи повишения на креатин киназата повече от 5 пъти над горна граница на нормата.

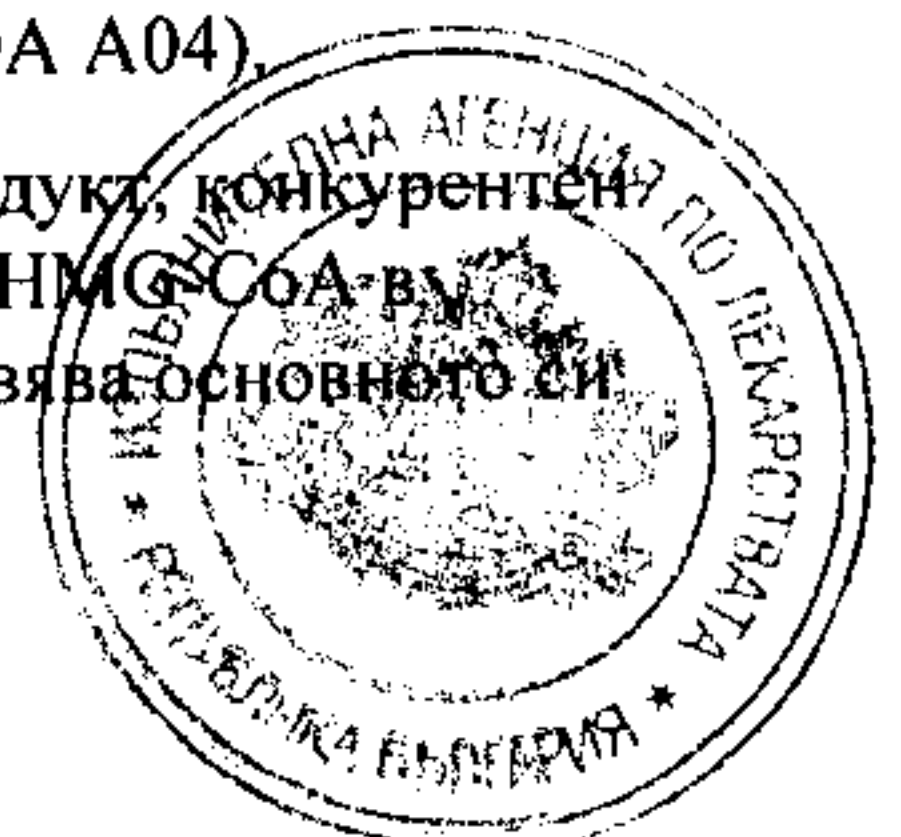
4.9 Предозиране

В хода на плацебо-контролирано проучване, включващо 40 пациента с хиперхолестеролемия, при дози до 320 mg/дневно (n=7 за всяка дозова група), приложени като LESCOL[®] XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване в продължение на повече от 2 седмици, се понасят добре. Не може да се направят конкретни препоръки по отношение на лечението на предозиране. При предозиране, да се предприеме симптоматично лечение и общи поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: HMG-Co редуктазни инхибитори (АТС код С10А А04).

Флувастатин е напълно синтетичен, понижаващ холестерола, лекарствен продукт, конкурентен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA-в мевалонат, прекурсор на стеролите, вкл. и холестерол. Флувастатин осъществява основното си



действие в черния дроб. Представлява главно рацемат на два еритроенантиомера, единият от които притежава фармакологичната активност. Потискането на холестероловия биосинтез намалява холестерола в чернодробните клетки, което стимулира синтеза на рецептори за липопротеини с ниска плътност (LDL) и съответно повишава свързването на LDL-частиците. Краен резултат от този процес е понижаването на плазмената концентрация на холестерола.

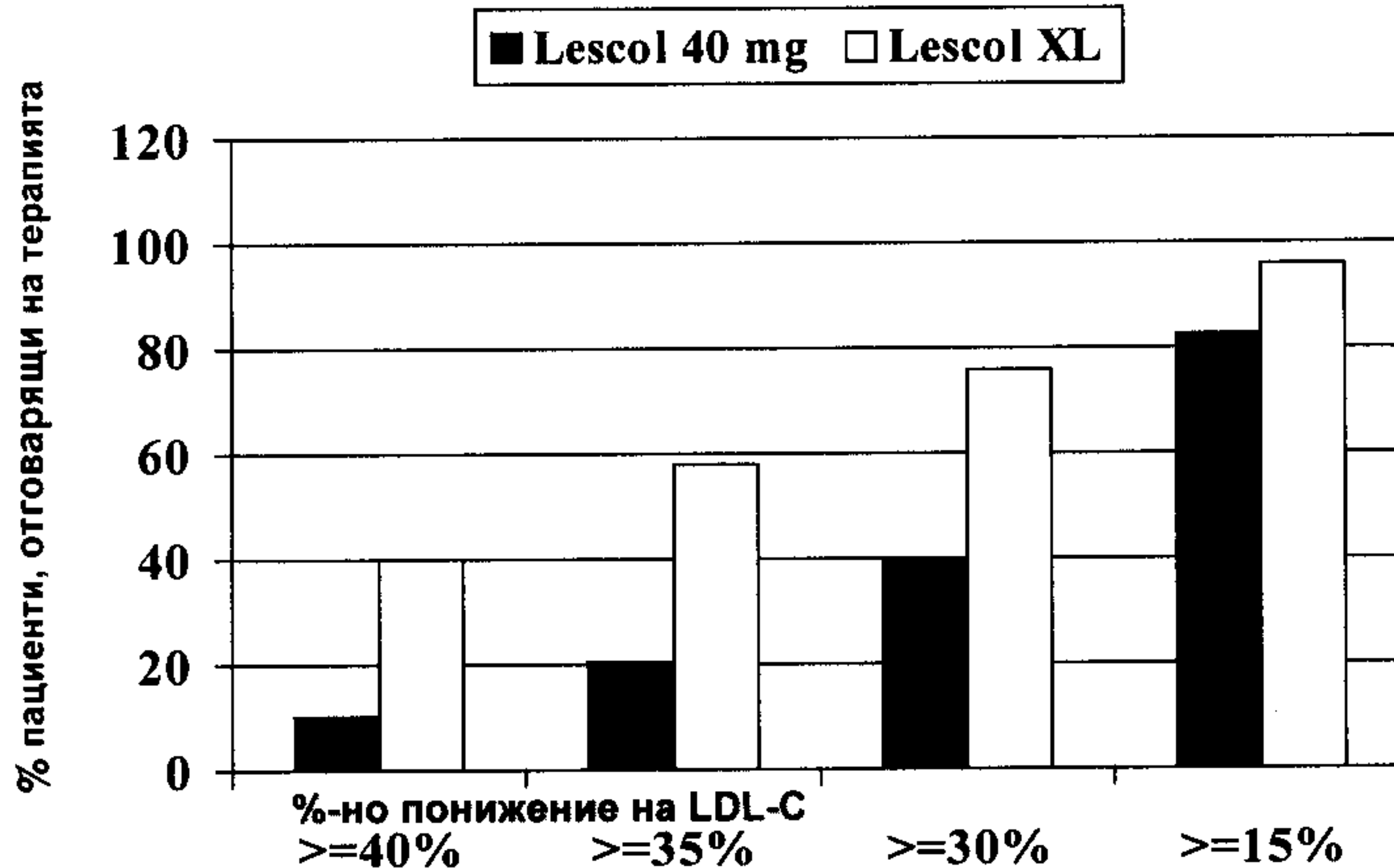
LESCOL/ LESCOL XL намалява общия холестерол (total-C), LDL-холестерола, аполипопротеин В (apo-B) и триглицеридите (TG) и повишава HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Терапевтичен отговор се проявява напълно за две седмици, а максимален отговор се достига за 4 седмици и се запазва по времето на дългосрочната терапия.

В три мултицентрови, двойно слепи, активно контролирани проучвания, проведени при близо 1700 пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия се сравнява LESCOL[®] XL 80 mg с LESCOL[®] 40 mg, даван два пъти дневно или веднъж преди лягане в продължение на 24 седмици.

Степените на отговор за времето, когато е достигнат максимален терапевтичен отговор са илюстрирани на Фиг. 1 за LESCOL[®] 40 mg (средно понижение на LDL-C е 26 %) и за LESCOL[®] XL 80 mg (средното понижение на LDL-C е 36%).

Фигура 1

Появата на отговор по категории на %-но понижение на LDL-C на 4-тата седмица (Резултатите са от 3 сравнителни проучвания)



В тези проучвания LESCOL/ LESCOL XL значително понижава общия холестерол, LDL-холестерола, apo-B и TG и повишава HDL-холестерола след 24 седмици лечение по дозозависим начин (Таблица 1).



Таблица 2

Среден процент промяна от общото ниво след 24 седмици (всички пациенти)

Доза	Общ С	LDL-C	HDL-C	HDL-C (Изходно ниво ≤ 35 mg/dl)	Apo-B	TG*
LESCOL [®] 40	- 17 %	- 25 %	+ 6 %	+ 10 %	- 18 %	- 12 %
LESCOL [®] XL	- 23 %	- 34 %	+ 9 %	+ 14 %	- 26 %	- 19 %

* Междинна процентна промяна

От 857 пациента, рандомизирани на LESCOL[®] XL 80 mg, 271 с първична смесена липидемия (тип IIb по Фредриксон), дефинирана като изходно ниво на плазмените триглицериди ≥ 200 mg/dL, са имали междинно понижаване на триглицеридите с 25%, LESCOL[®] XL 80 mg показва значително повишение на HDL-холестерола от 13%. Ефектът е дори по-силно изразен при тези пациенти с много нисък LDL-холестерол в началото на проучването (т.е. < 35 mg/dL), които са имали средно повишение на HDL-холестерола от 16%. Значително понижаване в общия холестерол, LDL-холестерола и apo-B също са били достигнати (Таблица 2). При тези проучвания пациентите с триглицериди > 400 mg/dL са били изключени.

Таблица 3

Среден процент промяна от изходното ниво след 24 седмици (Първична смесена дислипидемия)

Доза	Общ С	LDL-C	HDL-C	Apo-B	TG*
LESCOL [®] 40	- 17 %	- 23 %	+ 7 %	- 17 %	- 18 %
LESCOL [®] XL	- 24 %	- 33 %	+ 13 %	- 24 %	- 25 %

* Междинна процентна промяна

В проучването LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), ефектът на флувастатин при коронарна атеросклероза е оценен количествено чрез коронарна ангиография при мъже и жени (35-75 години) със заболявания на коронарната артерия и лека до умерена хиперхолестеролемия (изходно ниво на LDL-C 115-190 mg/dl). В това рандомизирано, двойно-сляпо контролирано клинично изпитване 429 пациенти са лекувани с 40 mg/ден флувастатин или с placebo. Количествена коронарна ангиограма е направена преди започване на лечението и след 2,5 години лечение.

Терапията с флувастатин намалява прогресията на коронарните атеросклеротични лезии с 0,07 mm (95% доверителен интервал за лечението при разлика от -0,1222 до -0,022 mm) след 2,5 години, измерено чрез промените на минималния диаметър на лумена (флувастатин -0,028 mm спрямо placebo -0,100 mm).

В проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), върху сериозни сърдечносъдови събития (ССС) се оценява при мъже и жени (18-80 годишна възраст) с коронарна болест на сърцето с различни нива на холестерола (изходно ниво TC: 3,5 – 7, mmol/l). При това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване флувастатин (n=844), приеман 80 mg/дневно в продължение на 4 години, значително понижава риска от СССР с 22% (p=0.013) в сравнение с плацебо (n=833). Тези благотворни ефекти са от особено значение при диабетици и при пациенти с мултисъдова болест. Терапията с флувастатин понижава риска от сърдечносъдова смърт и/или миокарден инфаркт с 31% (p=0.065).

Детско население



Ефикасността и безопасността на флувастатин в дози от 20 до 60 mg са били проучени в хода на две отворени изпитвания с титриране на дозата (ZA01 и 2301), в продължение на 2 години за всяко проучване, включващи общо 113 деца с фамилна хетерозиготна хиперхолестеролемия.

В проучванията са били включени пациенти на възраст на 9 и повече години с установена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, дефинирана като:

- LDL-C нива ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/L)
- или LDL-C нива ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/L) с един или повече рискови фактора (фамилна анамнеза за преждевременна коронарна болест на сърцето, наличие на тютюнопушене, хипертония, потвърден HDL-C < 35 mg/ml, диабет)
- или доказан LDL-C ДНК-рецепторен дефект и LDL-C нива > 160 mg/dl (4.1 mmol/l), нива на серумните триглицериди ≤ 600 mg/dl.

Основният критерий за изключване е хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; вторични форми на дислипотеинемия, нива на серумните триглицериди > 600 mg/dl, АЛАТ, АСАТ или нива на креатинин > 1,5 пъти горна граница на нормата, серумна кратининкиназа или серумен TSH > 2 пъти горна граница на нормата; индекс на телесното тегло (ИТТ) > 30 kg/m².

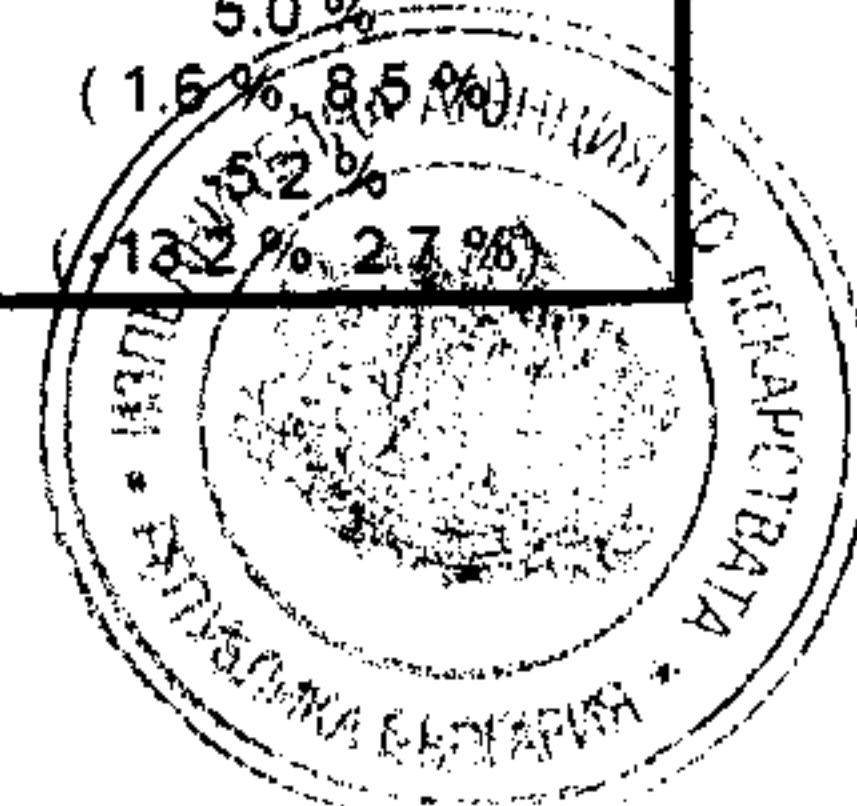
Началната доза флувастатин е 20 mg през първата седмица и е титрирана (на 6-седмичен интервал) до 40 mg, след което до 80 mg (една капсула от 40 mg два пъти дневно или една таблетка с удължено освобождаване от 80 mg веднъж дневно), при LDL-C нива съответно > 3.2 mmol/l или 3.4 mmol/l.

Флувастатин значимо намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, TG и Apo B и повишава HDL-C по време на двугодишното проследяване (вж. Таблица 3)

Таблица 4

Липидопонижаващ ефект на флувастатин при деца и подрастващи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Study ZA 01 (prepubertal)	Baseline (mmol/L) N=29	Month 24 (mmol/L) N=27	Mean % Change from baseline (95% CI) N=27
LDL-Cholesterol [Mean (SD)]	5.8 (1.4)	4.2 (1.5)	-27.0 % (-34.7 %, -19.4 %)
Total Cholesterol [Mean (SD)]	7.7 (1.4)	5.9 (1.5)	-21.1 % (-26.8 %, -15.4 %)
HDL-Cholesterol [Mean (SD)]	1.4 (0.3)	1.4 (0.4)	1.3 % (-8.0 %, 10.7 %)
Triglycerides [median (range)]	0.8 (0.4-2.5)	0.7 (0.4-2.8)	-7.0 % (-22.1 %, 8.0 %)
Study 2301 (Prepubertal, Pubertal and postpubertal)	Baseline (mmol/L) N=84	Month 24 (mmol/L) N=84	Mean % Change from baseline (95% CI) N=84
LDL-Cholesterol [Mean (SD)]	6.0 (1.27)	4.1 (1.14)	-30.5 % (-34.8 %, -26.2 %)
Total Cholesterol [Mean (SD)]	7.7 (1.33)	5.8 (1.16)	-23.6 % (-27.2 %, -19.9 %)
HDL-Cholesterol [Mean (SD)]	1.2 (0.23)	1.3 (0.23)	5.0 % (1.6 %, 8.5 %)
Triglycerides [median (range)]	0.93 (0.5-3.0)	0.84 (0.4-2.4)	-10.2 % (-15.2 %, -2.7 %)



И при двете проучвания, пациентите са запазили нормален растеж и полово съзряване. Флувастатин не е проучван при деца под 9-годишна възраст.

Тези проучвания не позволяват да се екстраполират сърдечносъдовите ефекти от ранното прилагане на статинова терапия при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Флувастатин се абсорбира бързо и изцяло (98%) след перорален прием на разтвор при доброволци. След перорален прием на LESCOL[®] XL 80 mg, в сравнение с капсули, степента на абсорбция на флувастатин е почти с 60% по-бавна, докато средното време на задържане на флувастатин е нараснало с приблизително 4 часа. След хранене, лекарството се абсорбира в ниска степен.

Разпределение

Флувастатин осъществява основните си въздействия в черния дроб, който е и главният орган за метаболизма му. Абсолютната бионаличност в системното кръвообращение е 24%. Привидният обем на разпределение (V_z/f) е 330 l. Над 98% от циркулиращото в кръвта лекарство се свързва с плазмените протеини, като свързването не се влияе от концентрацията на флувастатин или варфарин, салицилова киселина и глибурид.

Метаболизъм

Флувастатин се метаболизира главно в черния дроб. Основните компоненти, циркулиращи в кръвта, са флувастатин и фармакологично неактивният метаболит N-дезизопропил-пропионова киселина. Хидроксилираните метаболити притежават фармакологична активност, но не циркулират системно. Чернодробните пътища на флувастатиновия метаболизъм са напълно изяснени. Има много алтернативни на цитохром P450 (CYP450) метаболитните пътища за биотрансформация на флувастатин и затова той е относително нечувствителен към инхибиране на CYP450, което е главната причина за нежелани лекарствени взаимодействия.

Няколко подробни *in vitro* проучвания разглеждат инхибиторния потенциал на флувастатина върху CYP 450 изоензимите. Флувастатин инхибира само метаболизма на съединенията, които са субстрати на CYP 2C9. Въпреки възможността, която съществува за директно взаимодействие между флувастатин и съединенията, които са субстрати на CYP 2C9 (като диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин), клиничните данни показват, че тези взаимодействия са малко вероятни.

Елиминиране

При здрави доброволци след прилагане на маркиран флувастатин (³H- флувастатин) се установява екскреция на около 6% от радиоактивното вещество в урината и 93% - в изпражненията, като флувастатин съставлява под 2% от екскретираното радиоактивно вещество. Плазменният клирънс (CL/f) на флувастатин при хора е $1,8 \pm 0,8$ l/min. След прилагане на дневна доза от 80 mg флувастатин "steady-state" плазмената концентрация не показва данни за кумулиране. След перорален прием на 40 mg Lescol крайният полуживот на флувастатин е $2,3 \pm 0,9$ часа.

Не е установена значителна разлика в AUC при прием на флувастатин с вечерното хранене или 4 часа след вечерното хранене.

Характеристики при пациенти

Плазмените концентрации на флувастатин не показват вариации в зависимост от възрастта и пола в общата популация. Все пак се наблюдава засилен отговор към лечението при жените и пациенти в напреднала възраст.



Тъй като флувастатин се елиминира предимно чрез жлъчните пътища и се подлага на интензивен метаболизъм в черния дроб преди да навлезе в системното кръвообращение, при пациенти с чернодробна недостатъчност съществува потенциална възможност за кумулиране (виж 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Ориентировъчната перорална LD₅₀ на флувастатин е по-висока от 2 g/kg при мишки и по-висока 0,7 g/kg при плъхове.

Токсичност при многократно прилагане

Безопасността на флувастатин е широко изследвана в проучвания за токсичност при плъхове, зайци, кучета, маймуни, мишки и хамстери. Установени са различни промени, характерни за HMG-CoA редуктазните инхибитори, например хиперплазия и хиперкератоза на нежлезистия стомах при гризачи, катаракта при кучета, миопатия при гризачи, леки чернодробни промени при повечето лабораторни животни, с промени в жлъчния мехур при кучета, маймуни и хамстери, повишаване на теглото на щитовидната жлеза при плъхове, и тестикуларна дегенерация при хамстери. За разлика от други представители на същия клас, при флувастатин не се откриват дегенеративни и съдови промени в ЦНС при кучета.

Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност са проведени при плъхове в дозировки от 6, 9 и 18 mg/kg дневно (повишени до 24 mg/kg дневно след една година) за установяване на максималната поносима доза. Тези дозировки превишават плазмените концентрации на лекарството съответно с 9, 13 и 26 до 35 пъти средните плазмени концентрации при човек след перорална дозировка от 40 mg. Наблюдавана е ниска честота на сквамозен папилом в предната част на стомаха и един случай на карцином също в предната част на стомаха при дозировка от 24 mg/kg дневно. Наблюдавана е и повишена честота на аденома и карцинома на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при мъжки плъхове, третирани с дозировка от 18 до 24 mg/kg дневно.

Проучванията за канцерогенност при мишки в дози от 0,3, 15 и 30 mg/kg дневно показват, че както при плъхове се наблюдава статистически значимо повишение на сквамозния папилом в предната част на стомаха при мъжки и женски екземпляри в дози от 30 mg/kg дневно и само при женски в дозировка от 15 mg/kg дневно. Тези дози превишават плазмените концентрации на лекарството с 0,2, 10 и 21 пъти средните плазмени концентрации при човек след перорална доза от 40 mg.

По-вероятно е неоплазмите в предната част на стомаха при плъхове и мишки да се свързват с хроничната хиперлазия, предизвикана от директния контакт с флувастатин, отколкото с генотоксичен ефект на лекарството. Повишената честота на поява на неоплазми на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза след приложение на флувастатин при мъжки плъхове вероятно съвпада с видово-специфичните данни от приложението на другите HMG - CoA редуктазни инхибитори. За разлика от другите HMG - CoA редуктазни инхибитори, при флувастатин не се наблюдава повишената честота на чернодробните аденоми или карциноми.

Мутагенност

В следните проучвания при плъхове няма данни за мутагенност *in vitro*, с или без метаболитна чернодробна активация: микробиологични тестове за мутагенност с използването на мутирати щамове на *Salmonella typhimurium* или *Escherichia coli*; проби за малигненна трансформация в BALB/3T3 клетки; непрограмирана ДНК – синтеза в първични хепатоцити при плъхове; хромозомни аберации в клетки на V79 китайски хамстери; HGPRT клетки на V79 китайски



хамстери. Няма данни за мутагенност *in vivo* в микронуклеарни тестове, както при плъхове, така и при мишки.

Репродуктивна токсичност

В проучване при плъхове с дози от 0,6, 2 и 6 mg/kg дневно при женски екземпляри и 2, 10 и 20 mg/kg дневно при мъжките, не са наблюдавани нежелани ефекти на флувастатин по отношение на фертилитета или репродуктивната способност. Проучванията за тератогенност при плъхове (1, 12 и 36 mg/kg) и зайци (0,5, 1 и 10 mg/kg) показват токсичност при майката при високи дози, но няма данни за ембриотоксичен или тератогенен потенциал. Проучване, при което са назначени дози от 12 и 24 mg/kg дневно при женски плъхове по време на късните етапи на гестацията до отбиване на кърмачетата е довело до летален изход по време на или около/след раждането при майката, заедно с фетална или неонатална смъртност. При дози по-ниски от 2 mg/kg дневно не са наблюдавани нежелани ефекти, както върху бременните женски екземпляри, така и върху плода.

Второ проучване с дози от 2, 6, 12 и 24 mg/kg дневно през късните етапи на бременността и началото на лактацията показва подобни ефекти, както при 6 mg/kg, така и при повече от 6 mg/kg дневно, причинени от кардиотоксичност. В трето проучване на бременни плъхове са прилагани 12 или 24 mg/kg дневно по време на късен гестационен период до отбиване на кърмачетата, с или без наличие на едновременно прилагане на мевалонова киселина, производно на HMG-CoA, което има съществено значение за биосинтеза на холестерол. Едновременното приложение на мевалонова киселина напълно предотвратява кардиотоксичността и смъртността при майката и новородените. Следователно, майчиният и неонатален леталитет, наблюдаван при флувастатин демонстрира неговите усиленни фармакологични ефекти по време на бременност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

LESCOL 40 mg капсули

Магнезиев стеарат; натрий хидроген карбонат; талк; микрокристална целулоза, царевично нишесте, калциев карбонат; титанов диоксид; червен железен оксид, жълт железен оксид, желатин; шеллак.

LESCOL XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване

Микрокристална целулоза; хипромелоза, хидроксипропил целулоза; калий хидроген карбонат; повидон, магнезиев стеарат; жълт железен оксид; титанов диоксид; макрогол 8 000.

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

LESCOL 40 mg капсули: 3 години

LESCOL XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване: 3 години



6.4 Специални условия на съхранение

LESCOL 40 mg капсули

Да се съхранява при температура под 25 °С. Капсулите трябва да се съхраняват в блистера до тяхното използване.

LESCOL XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване

Да се съхранява при температура под 30 °С. Таблетките с удължено освобождаване трябва да се съхраняват в блистера до тяхното използване.

LESCOL/LESCOL® XL трябва да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. Номер на разрешението за употреба

LESCOL 40 mg капсули – 20000495

LESCOL XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване – 20010439

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА УПОТРЕБА

LESCOL 40 mg капсули – 21.04.1995 г.

LESCOL XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване - 02.05.2001 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2008 г

