

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лескол XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване / Lescol XL 80 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: флувастатин (fluvastatin) (като флувастатин натрий) (fluvastatin sodium)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 84,24 mg флувастатин натрий (fluvastatin sodium), еквивалентни на 80 mg флувастатин свободна киселина.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20015439
Разрешение №	62569, 30-05-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Жълти, кръгли, леко двойно изпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, прибл. 10 mm в диаметър, с надпис "LE" от едната страна и "NVR" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дислипидемия

Лечение на възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато повлияването от диетата и другите нефармакологични терапии (напр. упражнения, редукция на теглото) е незадоволително.

Вторична превенция при коронарна болест на сърцето

Вторична превенция на сериозни сърдечно-съдови нежелани събития при възрастни с коронарна болест на сърцето, след перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Дислипидемия

Преди да се започне лечение с Lescol XL, пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да се спазва и по време на лечението.

Началната и поддържащата доза трябва да се определят индивидуално в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола и желаната цел от лечението.

Препоръчват се дози в диапазона 20-80 mg/ден. При пациенти, при които се цели редукция на LDL-холестерола < 25%, началната доза е 20 mg флувастатин и може да се приема вечер. При пациенти, при които се цели редукция на LDL-холестерола \geq 25%, препоръчваната начална доза е 40 mg флувастатин вечер. Дозата може да се титрира възходящо до 80 mg на ден, приети еднократно (една таблетка с удължено освобождаване Lescol XL 80 mg) по всяко време на деня или по 40 mg флувастатин два пъти дневно (една доза сутрин и една доза вечер).

Максимален липидопонижаващ ефект със съответната доза се постига в рамките на 4 седмици. Коригиране на дозата трябва да се прави през интервали от 4 седмици и повече.



Вторична превенция при коронарна болест на сърцето

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

Lescol XL е ефикасен като монотерапия. Когато Lescol XL се прилага в комбинация с холестирамин или други растителни смоли, трябва да се приема най-малко 4 часа след растителната смола, за да се избегнат значими междулекарствени взаимодействия поради свързване на лекарството със смолата. В случаите, когато е необходимо едновременно прилагане с фибрати или ниацин, трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете от съвместното лечение (за употреба с фибрати или ниацин вижте точка 4.5).

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Преди да се започне лечение с флувастатин при деца и юноши на възраст 9 години и повече с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължат да спазват и по време на лечението.

Препоръчваната начална доза е 20 mg флувастатин. Коригиране на дозата се прави на 6-седмични интервали. Дозите трябва да се определят индивидуално, в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола и желаната цел от лечението. Максималната дневна доза е 80 mg, приета като флувастатин 40 mg два пъти дневно или като една таблетка с удължено освобождаване Lescol XL 80 mg веднъж дневно.

Употребата на флувастатин в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати при деца и юноши не е проучвана.

Lescol XL е проучван единствено при деца на възраст 9 години и повече с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Бъбречно увреждане

Lescol XL 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 при такива пациенти не е необходимо коригиране на дозата, но въпреки това, поради ограничения опит с прилагане на дози > 40 mg/ден в случаи на тежко бъбречно увреждане (CrCL <0,5 ml/sec или 30 ml/min), подобни дози трябва да се прилагат с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Lescol XL е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансaminaзи (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при тази популация.

Начин на приложение

Таблетките Lescol XL могат да се приемат със или без храна, трябва да се поглъщат цели с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Lescol XL е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансaminaзи (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8);
- по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

От постмаркетинговия опит са докладвани случаи на фатални и нефатални чернодробни нарушения, наблюдавани при някои статини, включително Lescol XL. Въпреки че не е установена причинно-следствената връзка с лечението с Lescol XL, пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всеки евентуален симптом или признак на чернодробна недостатъчност (напр. гадене, повръщане, загуба на апетит, жълтеница, нарушена мозъчна функция, лесно нараняване или кървене), и трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

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 периодически по време на терапията при всички пациенти. Терапията трябва да се преустанови при персистиращо повишение на стойностите на аспартат аминотрансферазата или аланин аминотрансферазата, надхвърлящо трикратно горната граница на нормата. В много редки случаи е възможно да се наблюдава развитие на медикаментозен хепатит, който след преустановяване на лечението претърпява обратно развитие.

Необходимо е повишено внимание при употреба на Lescol XL при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или прием на големи количества алкохол.

Скелетна мускулатура

В редки случаи се съобщава за поява на миопатия при пациенти, лекувани с флувастатин. В много редки случаи има съобщения за развитие на миозит и рабдомиолиза. При пациенти с необясними дифузни миалгии, мускулна чувствителност или мускулна слабост и/или подчертано повишени стойности на креатинкиназата (КК), трябва да се има предвид наличие на миопатия, миозит или рабдомиолиза. Поради тази причина пациентите трябва да бъдат информирани, че е необходимо да съобщят незабавно в случай на поява на необясними мускулни болки, мускулна чувствителност или мускулна слабост, особено ако се съпровождат от общо неразположение или температура.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки преустановяването на лечението със статини.

Взаимодействие с фузидова киселина

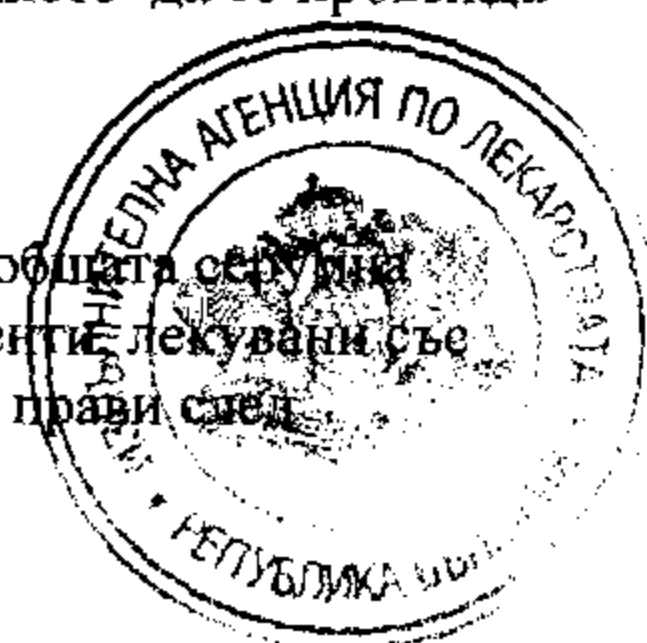
Lescol XL не трябва да бъдат предписвани заедно с лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи фузидова киселина, както и в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, за които употребата на лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи фузидова киселина се счита за крайно наложителна, лечението със статини трябва да бъде прекъснато по време на терапията с фузидова киселина. Описани са случаи на рабдомиолиза (включително няколко със смъртен изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина в комбинация със статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят незабавно лекарска помощ ако почувстват някакви признаци на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, напр. лечение на тежки инфекции, нуждата от съвместно прилагане на Lescol XL и фузидова киселина трябва да се преценява за всеки случай поотделно и лечението да се провежда под строг медицински надзор.

Измерване на креатинкиназата

Понастоящем няма доказателства за необходимостта от рутинно измерване на общата серумна креатинкиназа или на нивата на други мускулни ензими при асимптомни пациенти, лекувани със статини. Ако е необходимо измерване на креатинкиназата, това не трябва да се прави след



провеждане на тежки физически упражнения или при наличие на други причини за повишаване на креатинкиназата, тъй като те биха затруднили интерпретацията на получените резултати.

Преди започване на лечението

Както при всички други статини, лекарят трябва да предписва флувастатин с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза и нейните усложнения. Нивата на креатинкиназата трябва да бъдат изследвани преди започване на лечение в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за вродени мускулни нарушения;
- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- сепсис;
- хипотония;
- прекомерно мускулно натоварване;
- сериозна хирургична интервенция;
- тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения;
- при пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години) трябва да се има предвид необходимостта от подобно измерване в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори към рабдомиолиза.

В такива случаи рискът от лечението трябва да се преразгледа спрямо възможните ползи, като се препоръчва клинично проследяване. Ако изходните нива на креатинкиназата са значимо повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), трябва да се измерят отново след 5-7 дни за потвърждение на резултата.

По време на лечението

Ако при пациенти, лекувани с флувастатин, възникнат мускулни симптоми като болка, слабост или крампи, трябва да бъдат измерени стойностите на креатинкиназата. Ако се установят значимо повишени стойности (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови.

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

В случай че симптомите отшумят и стойностите на креатинкиназата се възвърнат в нормални граници, може да се обсъди повторно въвеждане на флувастатин или друг статин, в най-ниската терапевтична доза и под строго наблюдение.

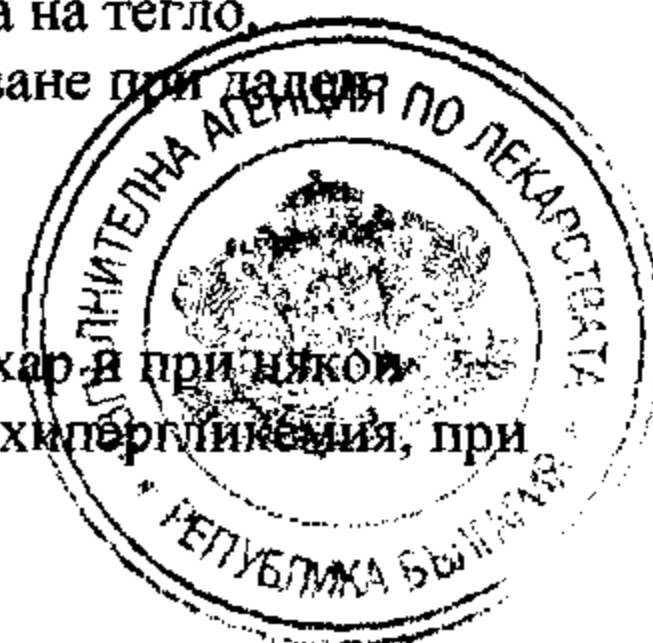
Съобщава се за повишен риск от развитие на миопатия при пациенти, приемащи имunosупресори (включително циклоспорин), фибрати, никотинова киселина или еритромицин заедно с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Изолирани случаи на миопатия са били съобщени по време на постмаркетинговия период при съвместно прилагане на флувастатин с циклоспорин и флувастатин и колхицин. Lescol XL трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подобна съпътстваща терапия (вж. точка 4.5).

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщава се за единични случаи на интерстициално белодробно заболяване при употребата на някои статини, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.8). Симптомите, с които се изяснява, включват задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, температура). Ако се подозира развитие на интерстициално белодробно заболяване при даден пациент, лечението със статини трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават нивата на кръвната захар. В при някои пациенти с повишен риск от възникване на диабет, могат да доведат до нива на хипергликемия, при



които е необходимо лечение за диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляването на съдовия риск със статините и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol/L, ИТМ>30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват клинично и биохимично в съответствие с националните препоръки.

Миастения гравис или очна миастения

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Lescol XL трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При пациенти на възраст < 18 години ефикасността и безопасността не са били проучвани за периоди, по-дълги от две години. Няма налични данни по отношение на физическото, интелектуалното и половото съзряване при по-продължителни периоди на лечение. Дългосрочната ефикасност на терапията с Lescol XL при деца, с оглед намаляване на болестността и смъртността в зряла възраст, не е установена (вж. точка 5.1).

Флувастатин е проучван само при деца, на 9 години и повече, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (за допълнителна информация вж. точка 5.1). Тъй като опитът при деца в предпубертетна възраст е ограничен, лечението трябва да се започва след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични данни за употребата на флувастатин при пациенти, страдащи от много рядкото заболяване хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фибрати и ниацин

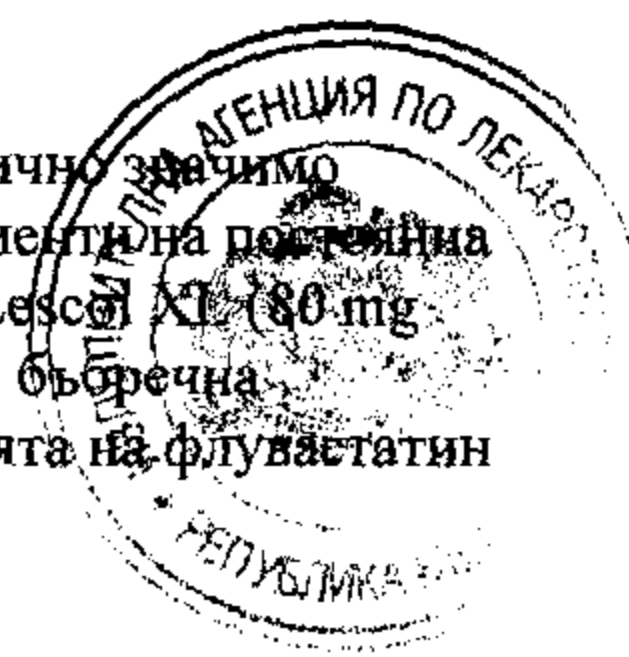
Съвместното прилагане на флувастатин с безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат или ниацин (никотинова киселина) не е от клинично значение по отношение на бионаличността на флувастатин или другото липидопонижаващо лекарство. Тъй като при пациентите, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с тези лекарствени продукти, се наблюдава повишен риск от развитие на миопатия и/или рабдомиолиза, ползите и рисковете от съвместното лечение трябва внимателно да се претеглят и съответните комбинации трябва да се прилагат само при повишено внимание (вж. точка 4.4).

Колхицин

Съобщава се за единични случаи на миотоксичност, включваща мускулни болки и слабост и рабдомиолиза, при съвместно приложение с колхицин. Ползите и рисковете от съвместното лечение трябва внимателно да се претеглят и комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

Проучвания при бъбречно-трансплантирани пациенти показват, че няма клинично значимо повишаване на бионаличността на флувастатин (в доза до 40 mg/ден) при пациенти на постоянна терапия с циклоспорин. Резултатите от друго проучване, при което таблетки Lescol XL (80 mg флувастатин таблетки с удължено освобождаване) се прилагат при пациенти с бъбречна трансплантация, на постоянна терапия с циклоспорин, показват, че експозицията на флувастатин



(AUC) и максималната концентрация (C_{max}) са увеличени 2 пъти при сравнение с анамнестични данни от здрави доброволци. Въпреки че повишаването на нивата на флувастатин не е клинично значимо, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание. Началната и поддържащата доза на флувастатин трябва да бъдат колкото е възможно по-ниски при съвместно приложение с циклоспорин.

Таблетките Lescol XL (80 mg флувастатин таблетки с удължено освобождаване) не оказват влияние върху бионаличността на циклоспорин при едновременно прилагане.

Варфарин и други кумаринови производни

При здрави доброволци едновременното прилагане на флувастатин и варфарин (еднократна доза) не оказва неблагоприятно влияние върху плазмените нива на варфарин и протромбиновото време спрямо самостоятелното прилагане на варфарин.

Въпреки това, много рядко се съобщава за единични случаи на кръвоизливи и/или удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с флувастатин в комбинация с варфарин или други кумаринови производни. Препоръчва се проследяване на протромбиновото време при започване и преустановяване на лечение с флувастатин, както и при промяна на дозата, при пациенти, приемащи варфарин или други кумаринови производни.

Рифампицин

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с рифампицин (рифампин), води до понижаване на бионаличността на флувастатин с около 50%. Въпреки че понастоящем няма клинични доказателства за промяна в липидопонижаващата ефикасност на флувастатин, при пациенти на дългосрочна терапия с рифампицин (напр. при лечение на туберкулоза), може би е оправдано да се направи съответно коригиране на дозата с оглед осигуряване на задоволително понижаване на липидните нива.

Перорални антидиабетни средства

При пациенти, приемащи перорални сулфанилурейни препарати (глибенкламид (глибурид), толбутамид) за лечение на инсулинонезависим (тип 2) захарен диабет (ИНЗД), добавянето на флувастатин към терапията не води до никакви клинично значими промени по отношение на гликемичния контрол. При пациенти с ИНЗД (n=32), лекувани с глибенкламид, добавянето на флувастатин (40 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни) повишава средните стойности на C_{max} , AUC и $t_{1/2}$ на глибенкламид приблизително с 50%, 69%, и 121%, съответно. Глибенкламид (от 5 до 20 mg на ден) повишава средните C_{max} и AUC на флувастатин съответно с 44% и 51%. В това проучване не са наблюдавани промени по отношение на нивата на кръвната захар, инсулина и C-пептида. Въпреки това пациентите на комбинирана терапия с глибенкламид (глибурид) и флувастатин трябва да останат под наблюдение при повишаване на дозата на флувастатин на 80 mg дневно.

Секвестранти на жлъчни киселини

Флувастатин трябва да се приема най-малко 4 часа след прием на растителни смоли (напр. холестирамин), за да се избегне значимо взаимодействие поради свързване на лекарството със смолата.

Флуконазол

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с флуконазол (СУР 2С9 инхибитор) води до повишаване на експозицията и пиковата плазмена концентрация на флувастатин с около 84% и 44%. Въпреки че няма клинични доказателства за промяна в профила на безопасност на флувастатин при пациентите, лекувани предварително в продължение на 4 дни с флуконазол, е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане на флувастатин и флуконазол.

Хистамин H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Съвместното прилагане на флувастатин с циметидин, ранитидин или омепразол води до повишаване на бионаличността на флувастатин, което няма клинично значение.



Фенитоин

Като цяло промените във фармакокинетиката на фенитоин при едновременно прилагане с флувастатин са малки и без клинично значение. Следователно, по време на лечението с флувастатин е достатъчно да се мониторираат плазмените нива фенитоин.

Лекарства за лечение на сърдечно-съдови заболявания

Не се наблюдават значими фармакокинетични взаимодействия при съвместно прилагане на флувастатин с пропранолол, дигоксин, лосартан, клопидогрел или амлодипин. Според фармакокинетичните данни не се налага клинично проследяване или коригиране на дозата при едновременното прилагане на флувастатин с някое от тези лекарства.

Итраконазол и еритромицин

Съвместното прилагане на флувастатин с мощните инхибитори на P450 (CYP) 3A4 итраконазол и еритромицин има минимален ефект върху бионаличността на флувастатин. Като се има предвид минималното участие на този ензим в метаболизма на флувастатин, не се очаква други инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, циклоспорин) да повлияват бионаличността на флувастатин.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да нарасне при едновременно приложение на фузидова киселина за системна употреба и статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двата) е все още неизвестен. Описани са случаи на рабдомиолиза (включително няколко със смъртен изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системна употреба, то лечението с Lescol XL трябва да се преустанови по време на терапията с фузидова киселина. **Вижте също точка 4.4.**

Сок от грейпфрут

Поради липсата на взаимодействия на флувастатин с други субстрати на CYP3A4 не се очаква флувастатин да взаимодейства със сок от грейпфрут.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да ползват ефективни методи на контрацепция.

Ако в хода на лечението с Lescol XL пациентката забременее, терапията трябва да се преустанови.

Бременност

Има недостатъчно данни за употребата на флувастатин по време на бременност.

Тъй като инхибиторите на HMG-CoA редуктазата намаляват синтеза на холестерол, а вероятно и на други биологично активни вещества, производни на холестерола, те могат да доведат до увреждане на плода при прилагане на бременни. Поради тази причина Lescol XL е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Въз основа на предклиничните данни се очаква флувастатин да се екскретира в кърмата. Има недостатъчно информация за ефектите на флувастатин върху здравето на новороденото/детето.

Lescol XL е противопоказан при кърмачки (вж. точка 4.3).

Фертилитет

В проучвания при животни не са наблюдавани ефекти върху мъжката и женската плодовитост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

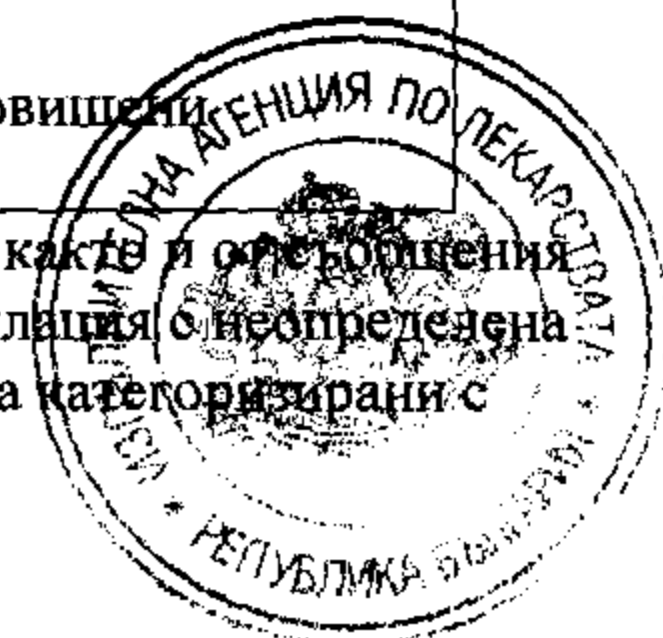
Най-често съобщаваните нежелани реакции са леки стомашно-чревни смущения, безсъние и главоболие.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени съгласно MedDRA- по системно-органични класове. Във всеки системно-органичен клас, нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, най-честите първи. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение на съответната категория честота, съгласно следната конвенция (CIOMS III), също са представени за всяка нежелана реакция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Table 1 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки:	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност (обрив, уртикария)
Много редки:	Анафилактична реакция
Психични нарушения	
Чести:	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Много редки:	Парестезия, дизестезия, хипоестезия, свързани с подлежащите хиперлипидемични нарушения
С неизвестна честота*	Миастения гравис
Нарушения на очите	
С неизвестна честота*	Очна миастения
Съдови нарушения	
Много редки:	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота*	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, коремна болка, диспепсия
Много редки:	Панкреатит
С неизвестна честота*:	Диария
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки:	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки:	Ангиоедем, оток в областта на лицето и други кожни реакции (напр. екзема, дерматит, булезен екзантем)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки:	Миалгия, мускулна слабост, миопатия
Много редки:	Рабдомиолиза, лупус-подобен синдром, миозит
С неизвестна честота	Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
С неизвестна честота*	Еректилна дисфункция
Изследвания	
Чести	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени трансаминази в кръвта

* Въз основа на постмаркетинговия опит с Lescol от спонтанни съобщения, както и от съобщения в литературата. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неопределена големина, не може да бъде направена оценка на честотата, поради което са категоризирани с неизвестна честота.



Следващите нежелани реакции се съобщават при употребата на някои статини:

- Нарушения на съня, включващи безсъние и кошмари
- Загуба на памет
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Захарен диабет: честота ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol /L, ИТМ >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).
- Тендинопатия, понякога усложнена от разкъсване на сухожилие.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Профилът на безопасност на флувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценен в рамките на две отворени, сравнителни клинични изпитвания при 114 пациенти на възраст от 9 до 17 години и е бил подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. И в двете клинични изпитвания не са наблюдавани ефекти върху растежа и половото съзряване. Възможността на клиничните изпитвания да установят наличието на някакви ефекти от лечението в тези области като цяло е слаб.

Лабораторни находки

Отклоненията в биохимичните показатели за оценка на чернодробна функция са асоциирани с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и други липидопонижаващи средства. Въз основа на данни от сборни анализи на контролирани клинични изпитвания, доказано повишение на нивата на аланин аминотрансферазата или аспартат аминотрансферазата 3 пъти над горната граница на нормата възниква при 0,2% от пациентите, приемащи капсули флувастатин 20 mg/ден, при 1,5% до 1,8% от приемащите капсули флувастатин 40 mg/ден, при 1,9% от приемащите таблетки с удължено освобождаване Lescol XL 80 mg/ден и при 2,7% до 4,9% от пациентите, приемащи капсули флувастатин 40 mg два пъти на ден. Повечето пациенти с подобни отклонения в биохимичните показатели са асимптомни. При много малък брой пациенти (0,3 до 1,0%) се наблюдава подчертано повишение на нивата на креатинкиназата повече от 5 пъти над горната граница на нормата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Към днешна дата опитът с предозиране с флувастатин е ограничен. Липсва специфично лечение при предозиране с Lescol XL. В случай на прием на свръхдоза пациентите се лекуват симптоматично или с общи поддържащи мерки, в зависимост от нуждите. Необходимо е да се направят тестове за оценка на чернодробната функция и да се проследят серумните нива на креатинкиназата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10A A04

Флувастатин е напълно синтетичен понижаващ холестерола лекарствен продукт, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA в мевалонат, който е прекурсор на стероли, включително холестерол. Флувастатин упражнява основното си действие в черния дроб и 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 LDL-рецептори и по този начин повишава свързването на LDL-частиците. Крайният резултат от този процес е понижаване на нивата на серумния холестерол.

Lescol XL намалява общия холестерол, LDL-холестерола, Apo B и триглицеридите и повишава стойностите на HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

В 12 плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с тип IIa и IIb хиперлипидемия, Lescol (флувастатин капсули) се прилага самостоятелно при 1 621 пациенти в дневни дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg (40 mg два пъти дневно) в продължение на поне 6 седмици. При анализ на 24-та седмица, дневните дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg водят до дозозависимо понижаване в стойностите на общия холестерол, LDL-холестерола, Apo B и триглицеридите, и до повишение в стойностите на HDL-холестерола (вж. Таблица 2).

В рамките на три пилотни проучвания с продължителност 24 седмици Lescol XL (флувастатин 80 mg таблетки с удължено освобождаване) се прилага при над 800 пациенти, като се сравнява с Lescol (флувастатин капсули) 40 mg, прилаган веднъж или два пъти дневно. Прилаган като еднократна дневна доза от 80 mg, Lescol XL води до значимо понижаване на общия холестерол, LDL-холестерола, триглицеридите (ТГ) и Apo B (вж. Таблица 2).

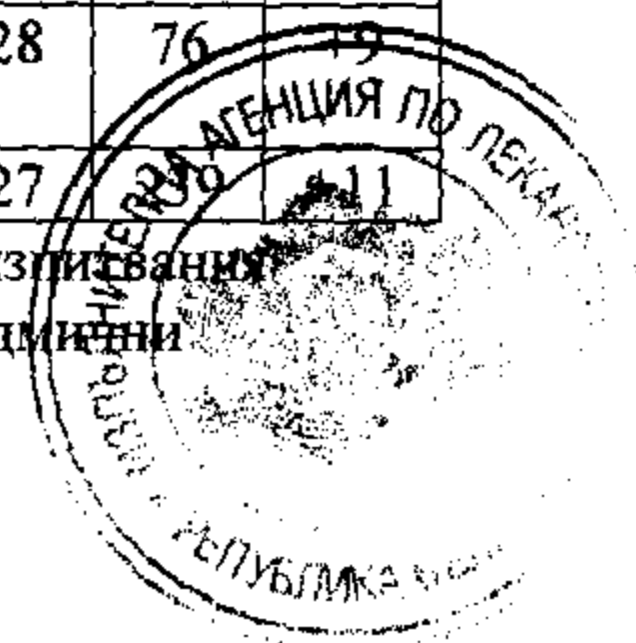
Терапевтичен отговор се установява в рамките на две седмици, а максимален клиничен отговор се постига в рамките на четири седмици. След четири седмици лечение, средното понижаване в стойностите на LDL-холестерола е 38%, а на 24-та седмица (в края на клиничните изпитвания) средното понижаване на LDL-холестерола е 35%. Наблюдава се също така значимо повишение на HDL-холестерола.

Таблица 2 Средна процентна промяна в липидните показатели на 24-та седмица спрямо изходните стойности
Плацебо контролирани изпитвания (флувастатин 20 mg и 40 mg капсули) и активно контролирани изпитвания (Lescol XL)

Доза	Общ-Х		ТГ		LDL-Х		Apo B		HDL-Х	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Всички пациенти										
флувастатин капсули 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
флувастатин капсули 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
флувастатин капсули 40 mg два пъти дневно ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol XL 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Изходни ТГ ≥ 200 mg/dl										
флувастатин капсули 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
флувастатин капсули 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
флувастатин капсули 40 mg два пъти дневно ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol XL 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Данните за флувастатин 20 mg и 40 mg капсули са от 12 плацебо контролирани изпитвания

² Данните за Lescol XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване са от три 24-седмични контролирани изпитвания



В проучването LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) ефектът на флувастатин при коронарна атеросклероза е оценен количествено чрез коронарна ангиография при мъже и жени (на възраст от 35 до 75 години) с коронарна артериална болест и изходни стойности на LDL-холестерола от 3,0 до 4,9 mmol/l (115 до 190 mg/dl). В това рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано клинично изпитване 429 пациенти са подложени на лечение с флувастатин 40 mg/ден или с плацебо. В началото на изпитването и след 2,5 години лечение е направена количествена оценка на коронарната ангиограма при 340 от 429-те пациенти. Терапията с флувастатин намалява прогресията на коронарните атеросклеротични лезии с 0,072 mm (95% доверителен интервал за лечението при разлика от -0,1222 до -0,022 mm) след 2,5 години лечение, измерена чрез промените в минималния диаметър на лумена (флувастатин -0,028 mm спрямо плацебо -0,100 mm). Не се наблюдава директна корелация между ангиографската находка и риска от възникване на сърдечно-съдови събития.

В проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) ефектът на флувастатин върху появата на значими сърдечно-съдови инциденти (ЗССИ; напр. внезапна сърдечна смърт, нефатален миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация) е оценен при пациенти с коронарна болест на сърцето, претърпели успешна перкутанна коронарна интервенция. Проучването включва мъже и жени (на възраст от 18 до 80 години) с изходни стойности на общия холестерол от 3,5 до 7,0 mmol/l (135 до 270 mg/dl).

В това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване флувастатин (n=844), прилаган в доза 80 mg на ден в продължение на 4 години, води до значимо понижение на риска от възникване на ЗССИ с 22% (p=0,013) в сравнение с плацебо (n=833). Първична крайна точка – възникване на ЗССИ се постига при 21,4% от пациентите на лечение с флувастатин спрямо 26,7% от пациентите на лечение с плацебо (разлика в абсолютния риск: 5,2%; 95% ДИ: от 1,1 до 9,3). Тези благоприятни ефекти са от особено значение при диабетици и пациенти с многоклонова коронарна болест.

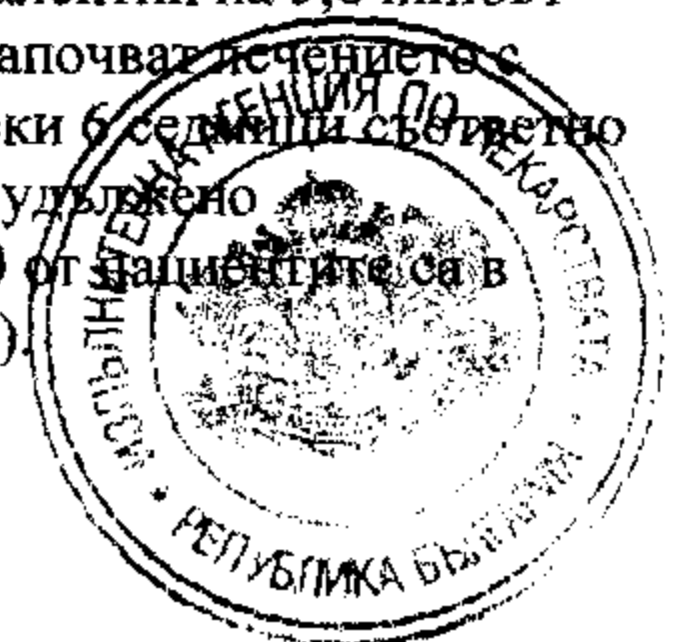
Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Безопасността и ефикасността на Lescol (флувастатин капсули) и Lescol XL (флувастатин таблетки с удължено освобождаване) при деца и юноши на възраст 9-16 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценена в рамките на 2 отворени, неконтролирани клинични изпитвания с продължителност 2 години. 114 пациенти (66 момчета и 48 момичета) са лекувани с флувастатин, прилаган или под формата на капсули флувастатин (от 20 mg/ден до 40 mg два пъти дневно), или като таблетки с удължено освобождаване Lescol XL 80 mg веднъж дневно, като титрирането на дозата е в зависимост от клиничния отговор по отношение на LDL-холестерола.

В първото проучване участват 29 момчета в предпубертетна възраст, на възраст 9-12 години, имащи стойности на LDL-холестерола > 90-ия перцентил за съответната възраст, и един родител с първична хиперхолестеролемия и или фамилна анамнеза за ранно развитие на исхемична болест на сърцето, или ксантоми по сухожилията. Средните изходни стойности на LDL-холестерола са 226 mg/dl еквивалентни на 5,8 mmol/l (диапазон: 137-354 mg/dl еквивалентни на 3,6-9,2 mmol/l). Всички пациенти започват лечението с една твърда капсула флувастатин 20 mg дневно, с коригиране на дозата на всеки 6 седмици съответно на 40 mg на ден, а впоследствие на 80 mg на ден (40 mg два пъти дневно), до постигане на LDL-холестерол в диапазона от 96,7 до 123,7 mg/dl (от 2,5 mmol/l до 3,2 mmol/l).

Във второто проучване участват 85 младежи и девойки на възраст от 10 до 16 години, които имат LDL-холестерол > 190 mg/dl (еквивалентни на 4,9 mmol/l), LDL-холестерол > 160 mg/dl (еквивалентни на 4,1 mmol/l) и един или повече рискови фактори за развитие на коронарна болест на сърцето, или LDL-холестерол > 160 mg/dl (еквивалентни на 4,1 mmol/l) и доказан LDL-рецепторен дефект. Средните изходни стойности на LDL-холестерола са 225 mg/dl еквивалентни на 5,8 mmol/l (диапазон: 148-343 mg/dl еквивалентни на 3,8-8,9 mmol/l). Всички пациенти започват лечението с една твърда капсула флувастатин 20 mg дневно с коригиране на дозата на всеки 6 седмици съответно на 40 mg на ден, а впоследствие на 80 mg на ден (Lescol XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване) до постигане на LDL-холестерол < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 от пациентите са в пубертетна или следпубертетна възраст (n=69 по отношение на ефикасността).



В първото проучване (при момчета в предпубертетна възраст), Lescol в дози от 20 до 80 mg на ден понижава плазмените нива на общия холестерол и LDL-холестерола съответно с 21% и 27%. Средният постигнат LDL-холестерол е 161 mg/dl, еквивалентни на 4,2 mmol/l (диапазон: 74-336 mg/dl, еквивалентни на 1,9-8,7 mmol/l). Във второто проучване (при момчета и момичета в пубертетна или следпубертетна възраст), Lescol в дози от 20 до 80 mg на ден понижава плазмените нива на общия холестерол и LDL-холестерола съответно с 22% и 28%. Постигнатото средно ниво на LDL-холестерол е 159 mg/dl, еквивалентни на 4,1 mmol/l (диапазон: 90-295 mg/dl, еквивалентни на 2,3-7,6 mmol/l).

Болшинството от пациентите в двете проучвания (83% в първото проучване и 89% във второто проучване) са титрирани до максималната дневна доза от 80 mg. В края на проучванията 26-30% от пациентите в двете проучвания постигат таргетна стойност на LDL-холестерола < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Флувастатин се абсорбира бързо и изцяло (98%) след перорален прием на разтвор, на гладно, при доброволци. След перорален прием на Lescol XL (флувастатин таблетки с удължено освобождаване), в сравнение с капсулите скоростта на абсорбция на флувастатин е почти 60% по-бавна, докато средното време на престой на флувастатин нараства приблизително с 4 часа. След нахранване веществото се абсорбира в ниска степен.

Разпределение

Флувастатин осъществява основната си функция в черния дроб, който е и главният орган за неговото метаболизиране. Абсолютната бионаличност в системното кръвообращение е 24%. Привидният обем на разпределение (V_z/f) на лекарството 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 от варфарин, салицилова киселина или глибурид.

Биотрансформация

Флувастатин се метаболизира главно в черния дроб. Основните компоненти, циркулиращи в кръвта, са флувастатин и фармакологично неактивният метаболит N-дезипропил-пропионова киселина. Хидроксилираните метаболити притежават фармакологична активност, но не циркулират в системното кръвообращение. Има много алтернативни на цитохром P450 (CYP450) пътища за биотрансформация на флувастатин и поради тази причина метаболизмът на флувастатин е относително нечувствителен към инхибиране на CYP450.

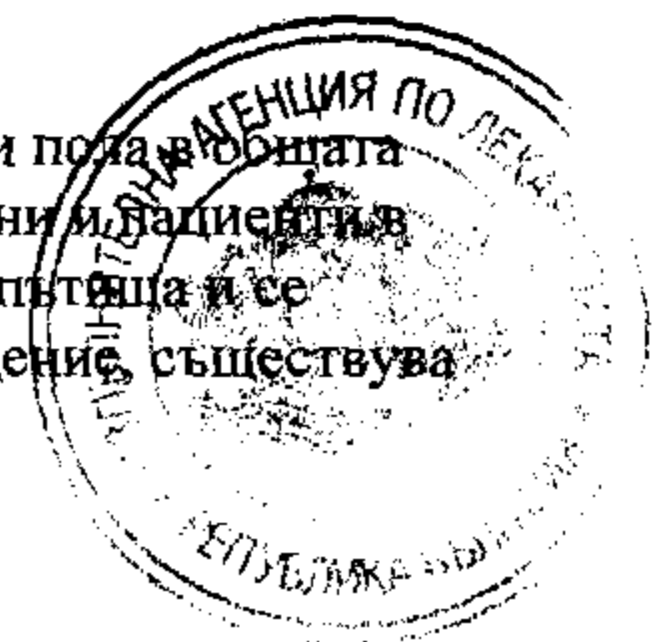
Флувастатин инхибира единствено метаболизма на съединения, които се метаболизират от CYP2C9. Въпреки съществуващия поради тази причина потенциал за конкурентни взаимодействия между флувастатин и съединенията, които са субстрати на CYP2C9, като диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин, клиничните данни показват, че подобни взаимодействия са малко вероятни.

Елиминиране

След прилагане на 3H-флувастатин при здрави доброволци около 6% от радиоактивността се екскретира в урината, а около 93% във фецеса, като флувастатин съставлява под 2% от общата екскретирана радиоактивност. Плазменият клирънс на (CL/f) на флувастатин при хора е $1,8 \pm 0,8$ l/min. Стационарната плазмена концентрация не показва данни за кумулиране на флувастатин след прилагане на 80 mg на ден. След перорален прием на 40 mg Lescol терминалният диспозиционен полуживот на флувастатин е $2,3 \pm 0,9$ часа.

Характеристики при пациенти

Плазмените концентрации на флувастатин не варират в зависимост от възрастта и пола в общата популация. Въпреки това се наблюдава подчертан отговор към лечението при жени и пациенти в старческа възраст. Тъй като флувастатин се елиминира предимно чрез жлъчните пътища и се метаболизира значимо в черния дроб, преди да навлезе в системното кръвообращение, съществува



потенциален риск от кумулиране на лекарството при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични фармакокинетични данни при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания, включващи фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват никакви допълнителни рискове за пациентите, освен онези, които се очакват поради фармакологичния механизъм на действие. В проучванията за токсичност са установени редица изменения, които са общи за всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Въз основа на клиничните наблюдения се препоръчват тестове за оценка на чернодробната функция (вж. точка 4.4). По-нататъшната токсичност, наблюдавана при животни, или е неприложима при хора, или възниква при нива на експозиция, които достатъчно надвишават максималната експозиция при хора, имайки малко значение за клиничната практика. Въпреки теоретичните съображения относно ролята на холестерола за ембрионалното развитие, проучванията при животни не показват никакъв ембриотоксичен или тератогенен потенциал на флувастатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lescol XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване

Ядро:

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Хидроксипропил целулоза

Калиев водороден карбонат

Повидон

Магнезиев стеарат

Покритие:

Хипромелоза

Макрогол 8 000

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Lescol XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване, опаковани в HDPE бутилки и Alu/Alu блистер: 3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Lescol XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката



Lescol XL 80 mg таблетки с удължено освобождаване:

HDPE бутилка

Опаковка: 28, 30, 50, 98 и 100 (2x50 от 1x100) таблетки с удължено освобождаване

Болнична опаковка: 300 (15x20) и 600 (30x20) таблетки с удължено освобождаване

Alu/Alu-блистер (7 или 14 таблетки с удължено освобождаване):

Опаковка: 7, 14, 28 (4x7 или 2x14), 28 (в перфорирани еднодозови блистери), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 и 98 (14x7 или 7x14) таблетки с удължено освобождаване

Болнична опаковка: 28, 56, 98 и 490 (еднодозови) таблетки с удължено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,

Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010439

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 май 2001 г.

Дата на последно подновяване: 28 юли 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21 март 2023 г.

