

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lescol XL 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: fluvastatinum (jako fluvastatinum natrium)

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje fluvastatinum natrium 84,24 mg, což odpovídá fluvastatinum 80 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Žluté, kulaté lehce bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami, o průměru přibližně 10 mm, s vyraženým "LE" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dyslipidemie

Léčba dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk k dietě, kdy dietní režim, nebo jiná nefarmakologická léčba (např. cvičení, snížení tělesné hmotnosti) nejsou dostačující.

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční

Sekundární prevence závažných srdečních příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční po perkutánní koronární intervenci (PCI) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dyslipidemie

Před zahájením léčby přípravkem Lescol XL mají pacienti dodržovat standardní nízkocholesterolovou dietu, ve které mají pokračovat i během léčby.

Úvodní a udržovací dávka má být zvolena individuálně na základě výchozích hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) a stanoveného cíle léčby.

Doporučený dávkovací režim je 20 až 80 mg denně. U pacientů, u kterých je cílem snížit hladinu LDL cholesterolu o < 25%, je doporučenou úvodní dávkou 20 mg fluvastatinu jednou denně večer. U pacientů, u kterých je cílem snížit hladinu LDL cholesterolu o ≥ 25%, je doporučenou počáteční dávkou 40 mg fluvastatinu jednou denně večer. Dávka může být titrována až na 80 mg denně, podávaná jako jednotlivá

dávka (jedna tableta Lescolu XL 80 mg s prodlouženým uvolňováním) v kteroukoli denní dobu, nebo jako jedna 40mg dávka fluvastatinu podávaná dvakrát denně (jedna dávka ráno a jedna večer).

Lescol XL je k dispozici pouze ve formě 80 mg tablet s prodlouženým uvolňováním. Fluvastatin v nižší síle 20 mg a 40 mg může být dostupný u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Maximálního hypolipidemického účinku dané dávky je dosaženo během 4 týdnů. Úprava dávkování se má provádět v 4týdenních nebo vícetýdenních intervalech.

Sekundární prevence u ischemické choroby srdeční

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční po perkutánní koronární intervenci je vhodná dávka 80 mg denně.

Lescol XL je účinný v monoterapii. Pokud je Lescol XL používán s cholestyraminem nebo jinými pryskyřicemi, tak má být podáván nejméně 4 hodiny po pryskyřici, aby se zabránilo významné interakci způsobené navázáním tohoto léčivého přípravku na pryskyřici. V případech současného podání s fibráty nebo niacinem je nezbytné, aby byl pečlivě zvážěn prospěch a riziko souběžného podání (pro použití s fibráty nebo niacinem viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Děti a dospívající s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Před zahájením léčby fluvastatinem u dětí a dospívajících ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií má pacient dodržovat standardní nízkocholesterolovou dietu a pokračovat v ní i během léčby.

Doporučená počáteční dávka je 20 mg fluvastatinu. Úprava dávky má být prováděna v 6 týdenních intervalech. Dávky mají být zvoleny individuálně podle výchozích hladin LDL cholesterolu a dle stanoveného cíle léčby. Maximální denní podaná dávka je 80 mg buď jako 40mg dávka fluvastatinu dvakrát denně nebo jako jedna tableta Lescol XL 80 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Podávání fluvastatinu v kombinaci s kyselinou nikotinovou, cholestyraminem nebo fibráty nebylo u dětí a dospívajících studováno.

Přípravek Lescol XL byl zkoumán pouze u dětí ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Lescol XL je vylučován játry, pouze méně než 6% podané dávky je vyloučeno močí. U pacientů s mírnou až těžkou insuficiencí ledvin zůstává farmakokinetika fluvastatinu nezměněna. U těchto pacientů tedy není nutné dávkování upravovat, nicméně, vzhledem k omezeným zkušenostem s dávkami > 40 mg denně v případech těžké poruchy funkce ledvin (CrCL <0,5 ml/sekundu nebo 30 ml/min), zahájení léčby těmito dávkami má být prováděno s opatrností.

Porucha funkce jater

Lescol XL je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo s přetrvávajícím zvýšením hodnot sérových transamináz nejasné etiologie (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky u této populace není nutná.

Způsob podání

Lescol XL tablety mohou být užívány nalačno nebo s jídlem a mají se polykat celé a zapíjet sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Lescol XL je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku fluvastatin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- s aktivním onemocněním jater nebo přetrvávajícím zvýšením hodnot sérových transamináz nejasné etiologie (viz bod 4.2, 4.4 a 4.8).
- během těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní funkce

Po uvedení na trh byly u některých statinů, včetně přípravku Lescol XL, hlášeny případy fatálního a nefatálního jaterního selhání. Ačkoliv nebyla zjištěna příčinná souvislost s podáváním přípravku Lescol XL, je nutné poučit pacienty, aby hlásili jakékoli možné příznaky nebo známky jaterního selhání (např. nevolnost, zvracení, ztráta chuti k jídlu, žloutenka, zhoršení mozkových funkcí, snadná tvorba podlitin nebo krvácení), a zvážit ukončení léčby.

Tak jako u ostatních hypolipidemik se doporučuje provést vyšetření jaterních funkcí před zahájením léčby, dále pak za 12 týdnů po zahájení léčby nebo při zvýšení dávky, dále pak u všech pacientů v pravidelných intervalech. Pokud dojde ke zvýšení aspartátaminotransferázy nebo alaninaminotrasferázy o více než je trojnásobek horního limitu normální hodnoty a tyto hodnoty přetrvávají, má být léčba ukončena. Ve velmi vzácných případech byl pozorován vývoj pravděpodobně polékové hepatitidy, která vymizela po přerušení léčby.

U pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo u osob se zvýšenou konzumací alkoholu léčených přípravkem Lescol XL je nutná zvýšená opatrnost.

Kosterní svalstvo

V souvislosti s fluvastatinem byla vzácně hlášena myopatie. Velmi vzácně byla pozorována myozitida a rabdomyolýza. U pacientů s nevysvětlitelnými difúzními bolestmi svalů, citlivostí svalů na dotek nebo svalovou slabostí a/nebo v případech značného zvýšení hodnot kreatinkinázy (CK) je nutné zvážit možnost výskytu myopatie, myozitidy nebo rabdomyolýzy. Pacienti by měli být proto informováni, aby neprodleně oznámili lékaři přítomnost nevysvětlitelné bolesti svalů, citlivosti svalů na dotek nebo svalové slabosti, a to zvláště tehdy, pokud jsou tyto příznaky doprovázeny únavou nebo teplotou.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

Interakce s kyselinou fusidovou

Lescol XL se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Lescol XL a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Stanovení kreatinkinázy

V současné době nejsou u asymptomatických pacientů léčených statiny žádné důvody k rutinnímu monitorování plazmatické hladiny celkové CK nebo hladin jiných svalových enzymů. Pokud má být stanovena CK, tak by její stanovení nemělo být prováděno po usilovném cvičení nebo v případě přítomnosti jiné pravděpodobně možné příčiny zvýšení CK, která ztěžuje interpretaci nalezených hodnot.

Před zahájením léčby

Obdobně jako jiné statiny, fluvastatin má být lékaři předepisován s opatrností u pacientů s predispozičními faktory pro rhabdomyolýzu a její komplikace. Stanovení hladiny CK má být provedeno před zahájením léčby fluvastatinem v následujících případech:

- Porucha funkce ledvin
- Hypotyreóza
- Osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových onemocnění
- Svalová toxicita během předchozího podávání statinu nebo fibrátu
- Abusus alkoholu
- Sepsa
- Hypotenze
- Nadměrný svalový výkon
- Velké operace
- Těžké metabolické, endokrinní nebo elektrolytové poruchy
- U starších pacientů (> 70 roků) je nutné zvážit stanovení CK z důvodu přítomnosti jiných predispozičních faktorů pro rhabdomyolýzu.

V takovýchto situacích je nutné zvážit riziko léčby s ohledem na přínos léčby a doporučuje se klinické sledování. Pokud jsou významně zvýšeny výchozí hladiny CK (> 5x ULN), má být pro potvrzení výsledků jejich stanovení zopakováno během následujících 5 až 7 dnů. Jestliže jsou výchozí hladiny CK stále významně zvýšeny (> 5x ULN), nemá být léčba zahájena.

V průběhu terapie

Pokud se u pacientů užívajících fluvastatin vyskytnou svalové příznaky, jako je svalová bolest, svalová slabost nebo křeče, musí jim být stanoveny hladiny CK. Pokud jsou nalezené hladiny významně vyšší (> 5x ULN), musí být léčba ukončena.

Jestliže jsou svalové příznaky závažné a jsou příčinou každodenních potíží, i když je hladina CK \leq 5x ULN, mělo by být zváženo přerušování léčby.

V případě, že příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normálním hodnotám, je možné uvažovat o znovu zahájení léčby fluvastatinem nebo jinými statiny nejnižší dávkou a za přísného sledování pacienta.

Zvýšené riziko myopatie bylo pozorováno u pacientů léčených imunosupresivou (včetně cyklosporinu), fibráty, kyselinou nikotinovou nebo erythromycinem společně s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Po uvedení na trh byly hlášeny ojedinělé případy myopatie při souběžném podávání fluvastatinu s cyklosporinem nebo fluvastatinu s kolchicinem. Přípravek Lescol XL má být v kombinaci s výše uvedenými léky podáván s opatrností (viz bod 4.5).

Intersticiální onemocnění plic

Ojediněle byly při podávání některých statinů, zvláště při jejich dlouhodobém podávání, hlášeny případy intersticiálního onemocnění plic (viz bod 4.8). Mezi příznaky patří dušnost, neproduktivní, suchý kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, úbytek hmotnosti, horečka). V případě podezření na vznik intersticiálního onemocnění plic má být léčba statiny ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Myasthenia gravis nebo oční forma myasthenie

V několika případech bylo hlášeno, že statiny *de novo* indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myasthenie (viz bod 4.8). Přípravek Lescol XL musí být v případě

zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

U pacientů mladších 18 let nebyla bezpečnost a účinnost léčby studována déle než dva roky. Údaje o fyzickém, intelektuálním a sexuálním vývoji při dlouhodobém podávání nejsou dostupné. Dlouhodobá účinnost léčby přípravkem Lescol XL v dětství na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Podávání fluvastatinu bylo studováno pouze u dětí ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (podrobnosti viz bod 5.1). U dětí před pubertou má být před zahájením léčby pečlivě posouzeno potenciální riziko a přínos léčby, protože v této skupině jsou jen velmi omezené zkušenosti.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Údaje o podávání fluvastatinu u pacientů s velmi vzácným onemocněním - homozygotní familiární hypercholesterolemií nejsou k dispozici.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fibráty a niacin

Souběžné podávání fluvastatinu s bezafibrátem, gemfibrozilem, ciprofibrátem nebo niacinem (kyselina nikotinová) nemělo klinicky významný vliv na biologickou dostupnost fluvastatinu nebo jiných hypolipidemik. Protože bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy u pacientů léčených jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy souběžně s jakoukoli z těchto molekul, je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko souběžného podání a tyto kombinace podávat pouze se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Kolchicin

V ojedinělých případech byla při souběžném podávání fluvastatinu s kolchicinem hlášena myotoxicita zahrnující svalovou bolest, slabost a rhabdomyolýzu. Je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko souběžného podání a tyto kombinace podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Studie provedené u pacientů po transplantaci ledvin ukazují, že biologická dostupnost fluvastatinu (až do dávky 40 mg/den) není u pacientů se stabilním režimem léčby cyklosporinem významně klinicky zvýšena. Výsledky jiné studie, kdy byly Lescol XL tablety (80 mg fluvastatinu, tablety s prodlouženým uvolňováním) podávány pacientům po transplantaci ledvin se stabilním cyklosporinovým režimem ukázaly, že expozice fluvastatinu (AUC) a maximální koncentrace (C_{max}) byly, ve srovnání s historickými (dříve získanými) údaji u zdravých jedinců, zvýšeny na dvojnásobek. Přestože zvýšení hladin fluvastatinu nebylo klinicky významné, měla by být tato kombinace používána s opatrností. Počáteční a udržovací dávka fluvastatinu by při souběžném podání s cyklosporinem měla být co nejnižší.

Přípravek Lescol XL (80 mg fluvastatinu, tablety s prodlouženým uvolňováním) neměl žádný vliv na biologickou dostupnost cyklosporinu, pokud byl podáván současně.

Warfarin a jiné deriváty kumarinu

Při souběžném podávání fluvastatinu a jednorázové dávky warfarinu nedošlo u zdravých dobrovolníků k nepříznivému ovlivnění plazmatických hladin warfarinu ani protrombinového času v porovnání s hodnotami po podání samotného warfarinu.

Nicméně, v ojedinělých případech byl pozorován výskyt epizod krvácení a/nebo prodloužení protrombinového času u pacientů, kterým je podáván fluvastatin v kombinaci s warfarinem nebo jinými

deriváty kumarinu. U pacientů, kterým je podáván warfarin nebo jiné deriváty kumarinu, se doporučuje při zahájení a ukončení léčby fluvastatinem, nebo při změně dávky monitorovat protrombinový čas.

Rifampicin

Podávání fluvastatinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl předtím podáván rifampicin, mělo za následek snížení biologické dostupnosti fluvastatinu přibližně o 50%. Přestože v současnosti neexistuje klinický důkaz o tom, že by u pacientů dlouhodobě léčených rifampicinem (např. léčba tuberkulózy) byl snížen hypolipidemický účinek fluvastatinu, může být opodstatněno vhodně upravit dávkování fluvastatinu, aby bylo dosaženo uspokojivého snížení hladin lipidů.

Perorální antidiabetika

Pacienti užívající perorálně sulfonylureu (glibenklamid (glyburid), tolbutamid) k léčbě na inzulínu nezávislého (typu 2) diabetes mellitus (NIDDM - non-inzulín-dependentního diabetes mellitus), nevede přidání fluvastatinu ke klinicky významným změnám glykemické kontroly. U NIDDM pacientů léčených glibenklamidem (n=32) zvýšilo podání fluvastatinu (40 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů) průměrnou C_{max} glibenklamidu o cca 50%, AUC glibenklamidu o cca 69% a $t_{1/2}$ glibenklamidu o cca 121%. Glibenklamid (5 až 20 mg denně) zvýšil průměrnou C_{max} fluvastatinu o 44% a AUC fluvastatinu o 51%. V této studii nedošlo k žádným změnám hladin glukosy, inzulínu a C-peptidu. Nicméně, pacienti, kterým je souběžně podáván glibenklamid (glyburid) a fluvastatin, by měli být náležitě sledováni, jestliže je jim dávka fluvastatinu zvýšena na 80 mg denně.

Sekvestranty žlučové kyseliny

Fluvastatin by měl být podáván nejméně 4 hodiny po podání pryskyřice (např. cholestyraminu), aby se zamezilo významné interakci, způsobené navázáním fluvastatinu na pryskyřici.

Flukonazol

Podávání fluvastatinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl předtím podáván flukonazol (inhibitor CYP 2C9), vedlo ke zvýšení expozice fluvastatinu o 84% a maximální koncentrace o 44%. Ačkoli nebyla klinicky prokázána změna bezpečnostního profilu fluvastatinu u pacientů, kterým byl před podáním fluvastatinu po dobu 4 dní podáván flukonazol, je při souběžném podávání fluvastatinu s flukonazolem nutná opatrnost.

Antagonisté histaminových H2 receptorů a inhibitory protonové pumpy

Souběžné podávání fluvastatinu s cimetidinem, ranitidinem nebo omeprazolem vede ke zvýšení biologické dostupnosti fluvastatinu, toto zvýšení ale nemá žádný klinický dopad (relevanci).

Fenytoin

Celková míra změn ve farmakokinetice fenytoinu během souběžného podání s fluvastatinem je relativně malá a není klinicky významná. Tudíž je pravidelné vyšetřování hladin fenytoinu v plazmě během souběžného podávání s fluvastatinem dostačující.

Kardiovaskulární léčivé přípravky

Při souběžném podávání fluvastatinu s propranololem, digoxinem, losartanem, klopidogrelem nebo amlodipinem se nevyskytly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Pokud je fluvastatin podáván v kombinaci s těmito přípravky, není na základě farmakokinetických údajů nutná úprava dávkování nebo monitorování hladin.

Itrakonazol a erythromycin

Souběžné podávání fluvastatinu se silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 itrakonazolem a erythromycinem má minimální vliv na biologickou dostupnost fluvastatinu. Vzhledem k minimálnímu zapojení tohoto enzymu do metabolismu fluvastatinu se neočekává, že by jiné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, cyklosporin) ovlivnily biologickou dostupnost fluvastatinu.

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba přípravkem Lescol XL. **Viz také bod 4.4.**

Grapefruitová šťáva

Protože nejsou k dispozici údaje o interakci fluvastatinu s jinými substráty CYP3A4, neočekává se, že by fluvastatin interagoval s grapefruitovou šťávou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musejí užívat účinnou kontracepci.

Jestliže pacientka během léčby přípravky Lescol XL otěhotní, je nutné léčbu přerušit.

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání fluvastatinu v těhotenství.

Protože inhibitory HMG-CoA reductázy snižují syntézu cholesterolu a pravděpodobně i jiných biologicky aktivních látek odvozených od cholesterolu, mohly by, pokud jsou podávány těhotným ženám, být příčinou poškození plodu. Proto je Lescol XL během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Na základě předklinických údajů se předpokládá, že fluvastatin přestupuje do mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o účincích fluvastatinu na novorozence/kojence.

Lescol XL je u kojících žen kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný vliv na samčí a samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie o účincích fluvastatinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří mírné gastrointestinální symptomy, nespavost a bolesti hlavy.

Nežádoucí účinky (viz Tabulka 1) jsou uvedeny podle systému orgánových tříd MedDRA. V každé orgánové třídě jsou nežádoucí účinky řazeny dle četnosti výskytu, nejčtenější první. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající četností. Navíc jsou u nežádoucích účinků uvedeny kategorie četnosti dle konvence CIOMS III: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Reakce přecitlivělosti (vyrážka, kopřivka)

Velmi vzácné: Anafylaktická reakce

Psychiatrické poruchy

Časté: Nespavost

Poruchy nervového systému

Časté:	Bolesti hlavy
Velmi vzácné:	Parestezie, dysestezie, hypestezie, o kterých je známo, že mohou souviset se základní poruchou lipidového metabolismu.
Není známo*:	Myasthenia gravis

Poruchy oka

Není známo*:	Oční forma myastenie
--------------	----------------------

Cévní poruchy

Velmi vzácné:	Vaskulitida
---------------	-------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo*:	Intersticiální onemocnění plic
--------------	--------------------------------

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Nauzea, bolesti břicha, dyspepsie
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Není známo*:	Průjem

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné:	Hepatitida
---------------	------------

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné:	Angioedém, otoky obličeje a ostatní kožní reakce (např. ekzém, dermatitida, bulózní exantém)
---------------	--

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné:	Myalgie, svalová slabost, myopatie
Velmi vzácné:	Rabdomyolýza, reakce podobné lupus, myozitida
Není známo	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo*:	Erektivní dysfunkce
--------------	---------------------

Vyšetření

Časté:	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšené transaminázy v krvi
--------	--

* Na základě post-marketingových zkušeností ze spontánních hlášení a literárních údajů. Protože jsou tyto nežádoucí účinky hlášeny dobrovolně z populace neznámé velikosti, není možné spolehlivě stanovit jejich četnost, a proto jsou kategorizovány jako Není známo.

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s jinými statiny:

- Poruchy spánku zahrnující nespavost a noční můry
- Ztráta paměti
- Sexuální poruchy
- Deprese
- Diabetes mellitus: Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze)
- Tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou šlachy

Pediatrická populace

Děti a dospívající s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Bezpečnostní profil fluvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií hodnocený u 114 pacientů ve věku 9 až 17 roků léčených ve dvou otevřených nesrovnávacích klinických studiích byl podobný profilu pozorovanému u dospělých. V žádné z těchto dvou studií nebyly pozorovány účinky na růst a pohlavní dospívání. Možnost těchto studií detekovat jakýkoli účinek léčby v této oblasti byl však nízký.

Laboratorní nálezy

Biochemické změny jaterních funkcí byly spojeny s podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy a jiných hypolipidemik. Na základě souhrnné analýzy kontrolovaných klinických studií se potvrzené zvýšení hladin alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy o více než 3násobek horního limitu normálu vyskytlo u 0,2% pacientů užívajících tobolky fluvastatinu 20 mg/den, u 1,5 -1,8% užívajících tobolky fluvastatinu 40 mg/den, u 1,9% užívajících Lescol XL tablety s prodlouženým uvolňováním 80 mg/den a u 2,7 až 4,9% pacientů užívajících tobolky fluvastatinu 40 mg dvakrát denně. U většiny pacientů byly tyto abnormální

biochemické nálezy asymptomatické. Výrazné zvýšení hladin CK na více než 5x ULN bylo pozorováno u velmi malého počtu pacientů (0,3 až 1,0%).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním fluvastatinu jsou doposud jen omezené zkušenosti. Pro předávkování přípravkem Lescol XL neexistuje specifická léčba. Pokud by došlo k předávkování, měla by být léčba symptomatická a podle potřeby by měla být zahájena podpůrná opatření. Měly by být monitorovány jaterní funkční testy a hladina kreatinkinázy v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10A A04

Fluvastatin je plně syntetické hypolipidemikum, kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, který je odpovědný za konverzi HMG-CoA na mevalonát, prekurzor sterolů, včetně cholesterolu. Fluvastatin působí hlavně v játrech a převážně je racemátem dvou erythro-enantiomerů, z nichž jeden má farmakologickou aktivitu. Inhibice biosyntézy cholesterolu snižuje cholesterol v jaterních buňkách, čímž je stimulována syntéza LDL receptorů a tím stoupá vychytávání LDL částic. Konečným výsledkem těchto mechanismů je snížení koncentrace cholesterolu v plazmě.

U pacientů s hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií snižuje Lescol XL celkový cholesterol, LDL cholesterol, Apo B a triglyceridy a zvyšuje HDL cholesterol.

Ve dvanácti placebem kontrolovaných klinických studiích byl 1 621 pacientům s hypercholesterolemií typu IIa nebo IIb podáván samotný fluvastatin (tobolky) v denním dávkovacím režimu 20 mg, 40 mg a 80 mg (40 mg dvakrát denně) po dobu nejméně 6 týdnů. Při analýze trvajících 24 týdnů, bylo zjištěno, že podávání denních dávek 20 mg, 40 mg a 80 mg vedlo k na dávce závislému snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B (Apo B) a triglyceridů a ke zvýšení HDL cholesterolu (HDL-C) (viz Tabulka 2).

Ve třech pivotních studiích byl Lescol XL (fluvastatin 80 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním) podáván více než 800 pacientům. Délka aktivní léčby byla 24 týdnů a byl při ní porovnáván Lescol XL s fluvastatinem 40 mg podávaným jednou nebo dvakrát denně. Lescol XL (80 mg) podávaný jednou denně významně snížil celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy (TG) a Apo B (viz Tabulka 2).

Terapeutické odpovědi bylo dosaženo během dvou týdnů a maximální odpovědi bylo dosaženo do čtyř týdnů. Po čtyřech týdnech léčby byl medián snížení LDL-cholesterolu 38% a v týdnu 24 (cílový parametr) byl medián snížení LDL-cholesterolu 35%. Bylo pozorováno také významné zvýšení HDL-cholesterolu.

Tabulka 2 Medián procentové změny lipidových parametrů od výchozí hodnoty do týdne 24 Placebem kontrolované studie (fluvastatin 20 mg a 40 mg, tobolky) a léčivou látkou kontrolované studie (Lescol XL)

Dávka	Celkový-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ

Všichni pacienti										
Fluvastatin tobolky 20 mg¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatin tobolky 40 mg¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatin tobolky 40 mg dvakrát denně¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol XL 80 mg²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Výchozí hodnota TG ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatin tobolky 20 mg¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatin tobolky 40 mg¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatin tobolky 40 mg dvakrát denně¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol XL 80 mg²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Údaje pro fluvastatin tobolky 20 mg a 40 mg, tobolky, z dvanácti placebem kontrolovaných klinických studií

² Údaje pro Lescol XL 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním ze tří 24týdenních kontrolovaných klinických studií

Ve studii LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) byl účinek fluvastatinu na koronární aterosklerózu hodnocen kvantitativní koronarografií u mužů a žen (ve věku 35 až 75 let) s ischemickou chorobou srdeční a výchozími hodnotami LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 až 190 mg/dl). V této randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii bylo 429 pacientů léčeno fluvastatinem v dávce 40 mg denně nebo placebem. Kvantitativní koronarografie byla provedena na počátku léčby a po 2,5 letech léčby. Angiogramy byly hodnotitelné u 340 ze 429 pacientů. Léčba fluvastatinem zpomalila progresi koronárních aterosklerotických lézí po 2,5 letech o 0,072 mm (rozdíly -0,1222 až -0,022 mm při 95% intervalu spolehlivosti) měřené podle změn minimálního průsvitu tepen (fluvastatin -0,028 mm vs. placebo -0,100 mm). Nebyl prokázán žádný přímý vztah mezi angiografickými nálezy a rizikem kardiovaskulárních příhod.

Ve studii LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) byl účinek fluvastatinu na závažné nežádoucí srdeční příhody (MACE; tj. srdeční zástava, nefatální infarkt myokardu a na revaskularizaci koronárních tepen) stanovován u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, u kterých byla provedena první úspěšná perkutánní koronární intervence. Do studie byli zařazeni muži a ženy (18 až 80 let) s výchozí hodnotou celkového cholesterolu v rozmezí 3,5 až 7,0 mmol/l (135 až 270 mg/dl).

V této randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii užívalo fluvastatin v dávce 80 mg denně po dobu 4 roků 844 pacientů. Riziko prvního výskytu MACE bylo významně sníženo o 22% ($p=0,013$) ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo ($n=833$ pacientů). Primární cílový parametr MACE se vyskytl u 21,4% pacientů léčených fluvastatinem vs. 26,7% pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl rizika: 5,2%; 95% CI: 1,1 až 9,3). Tento příznivý účinek byl patrný především u pacientů s diabetes mellitus a u pacientů s postižením více tepen.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Bezpečnost a účinnost fluvastatinu u dětí a dospívajících ve věku 9-16 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena ve dvou otevřených, nekontrolovaných klinických studiích po dobu dvou let. Fluvastatinem bylo léčeno 114 pacientů (66 chlapců a 48 dívek). Fluvastatin byl podáván buď jako tobolky (20 mg/den až 40 mg dvakrát denně) nebo jako Lescol XL 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně za použití titrace dávky na základě odpovědi LDL-C.

Do první studie bylo zařazeno 29 chlapců před pubertou ve věku 9-12 let, kteří měli hladinu LDL-C > 90% hodnoty odpovídající věku a jednoho rodiče s primární hypercholesterolemií a rodinnou anamnézou buď předčasně ischemické choroby nebo xantomů šlach. Střední výchozí hodnota LDL-C byla 226 mg/dl, což odpovídá 5,8 mmol/l (rozmezí: 137-354 mg/dl ekvivalent 3,6-9,2 mmol/l). U všech pacientů byla léčba zahájena fluvastatinem 20 mg denně. Dávka byla upravována každých 6 týdnů nejprve na 40 mg denně a poté na 80 mg denně (40 mg 2x denně), aby bylo dosaženo požadovaných hodnot LDL-C 96,7 až 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l až 3,2 mmol/l).

Do druhé studie bylo zařazeno 85 chlapců a dívek ve věku 10 – 16 roků s LDL-C > 190 mg/dl (ekvivalent 4,9 mmol/l) nebo LDL-C > 160 mg/dl (ekvivalent 4,1 mmol/l) a jeden nebo více rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční nebo LDL-C > 160 mg/dl (ekvivalent 4,1 mmol/l) a prokázaný defekt LDL receptoru. Střední výchozí hodnota LDL-C byla 225 mg/dl, což odpovídá 5,8 mmol/l (rozmezí: 148-343 mg/dl, odpovídající 3,8-8,9 mmol/l). U všech pacientů byla léčba zahájena fluvastatinem 20 mg denně. Dávka byla upravována každých 6 týdnů nejprve na 40 mg denně a poté na 80 mg denně (Lescol XL tablety 80 mg s prodlouženým uvolňováním), aby bylo dosaženo požadovaných hodnot LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacientů bylo v pubertálním nebo postpubertálním věku (n=69 hodnocených pro stanovení účinnosti).

V první studii (u prepubertálních chlapců) vedlo podávání fluvastatinu v dávkách 20 -80 mg denně ke snížení plazmatické hladiny celkového cholesterolu o 21% a LDL-C o 27%. Střední hodnota dosažených hladin LDL-C byla 161 mg/dl, což odpovídá 4,2 mmol/l (rozmezí: 74-336 mg/dl - ekvivalent 1,9-8,7 mmol/l). Ve druhé studii (u pubertálních nebo postpubertálních chlapců a dívek) vedlo podávání fluvastatinu v dávkách 20 – 80 mg denně ke snížení plazmatické hladiny celkového cholesterolu o 22% a LDL-C o 28%. Střední hodnota dosažených hladin LDL-C byla 159 mg/dl, což odpovídá 4,1 mmol/l (rozmezí: 90-295 mg/dl- ekvivalent 2,3-7,6 mmol/l).

Většina pacientů v obou studiích (83% v první studii a 89% v druhé studii) byla vytitrována na maximální denní dávku 80 mg. Na konci studie dosáhlo v obou studiích 26-30% pacientů cílové hodnoty LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání nalačno dobrovolníkům je fluvastatin ve formě roztoku rychle a téměř kompletně (98%) absorbován. Po perorálním podání přípravku Lescol XL (fluvastatin, tablety s prodlouženým uvolňováním) je ve srovnání s tobolkami jeho absorpce téměř o 60% pomalejší a střední doba absorpce je zvýšena přibližně o 4 hodiny. Je-li fluvastatin podáván s potravou, je jeho vstřebávání sníženo.

Distribuce

Hlavním místem účinku fluvastatinu i jeho metabolismu jsou játra. Absolutní biologická dostupnost, stanovená na základě jeho koncentrací v krvi je 24%. Zdánlivý distribuční objem (Vz/f) léčivého přípravku je 330 litrů. Více než 98% cirkulujícího léčiva je navázáno na proteiny plazmy a tato vazba není ovlivněna ani koncentrací fluvastatinu, warfarinem, kyselinou salicylovou nebo glibenklamidem.

Biotransformace

Fluvastatin je metabolizován převážně v játrech. Hlavní cirkulující složky v krvi jsou fluvastatin a farmakologicky inaktivní metabolit kyseliny N-desisopropylpropionové. Hydroxylované metabolity jsou farmakologicky aktivní, ale v systému necirkulují. Existuje mnoho alternativních metabolických cest biotransformace fluvastatinu pomocí cytochromu P450 (CYP450), a proto je metabolismus fluvastatinu relativně necitlivý k inhibici CYP450.

Fluvastatin inhiboval pouze metabolismus látek, které jsou metabolizovány CYP2C9. Přestože existuje potenciální možnost kompetitivní interakce mezi fluvastatinem a látkami, které jsou substráty CYP2C9, např. diklofenaku, fenytoinu, tolbutamidu a warfarinu, klinické údaje ukazují, že je tato interakce nepravděpodobná.

Eliminace

Po podání ³H-fluvastatinu zdravým dobrovolníkům byla radioaktivita vyloučená močí okolo 6% a 93% bylo vyloučeno stolicí. Na celkové vyloučené radioaktivitě se fluvastatin podílel méně než 2%. Plazmatická clearance (CL/f) fluvastatinu u člověka je stanovena na 1,8 ± 0,8 l/min. Na základě rovnovážného stavu plazmatických koncentrací nebyla po podání dávky 80 mg denně prokázána akumulace fluvastatinu. Po perorálním podání 40 mg fluvastatinu je terminální poločas vylučování fluvastatinu 2,3 ± 0,9 hodin.

Charakteristika u pacientů

V obecné populaci se plazmatická koncentrace fluvastatinu nemění v závislosti na věku ani pohlaví. Zvýšená terapeutická odpověď však byla pozorována u žen a starších jedinců. Vzhledem k tomu, že je fluvastatin vylučován převážně biliární cestou a je podroben významné presystémové metabolizaci, může u pacientů s insuficiencí jater docházet k jeho kumulaci (viz body 4.3 a 4.4).

Děti a dospívající s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Farmakokinetické údaje u dětí nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie zahrnující farmakologické studie bezpečnosti, genotoxicity, toxicity po opakovaném podání, kancerogenity a reprodukční toxicity neukázaly žádná další rizika pro pacienta, kromě těch rizik, která lze v důsledku farmakologického mechanismu účinku očekávat. Ve studiích toxicity byly identifikovány různé změny, které jsou společné pro všechny inhibitory HMG-CoA reduktázy. Na základě klinických sledování je monitorování jaterních funkcí již doporučeno (viz bod 4.4). Jiné toxické projevy u zvířat nebyly relevantní pro použití u člověka, nebo se vyskytly při dávkách dostatečně překračujících maximální expozici u člověka. Toto indikovalo nízkou relevanci pro klinické použití. Přes teoretické úvahy o funkci cholesterolu při vývoji embrya, nenaznačovaly studie na zvířatech embryotoxický nebo teratogenní potenciál fluvastatinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

mikrokrystalická celulóza
hypromelosa
hyprolosa
hydrogenuhličitan draselný
povidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

hypromelosa
makrogol 8000
žlutý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tablety by měly být do doby užití uchovávány v blistrech.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky
Velikost balení: 28, 30, 50, 98 a 100 (2x50 nebo 1x100) tablet s prodlouženým uvolňováním
Nemocniční balení: 300 (15x20) a 600 (30x20) tablet s prodlouženým uvolňováním

Al/Al blistr (blistr se 7 nebo 14 tabletami s prodlouženým uvolňováním)

Velikost balení: 7, 14, 28 (4 x 7 nebo 2 x 14), 28 (v perforovaných jednodávkových blistrech), 30, 42, 49 (7 x 7), 56 (8 x 7), 70, 84, 90 a 98 (14 x 7 nebo 7 x 14) tablet s prodlouženým uvolňováním.

Nemocniční balení: 28, 56, 98 a 490 tablet (jedna dávka) s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ETHYX PHARMACEUTICALS, 7 Avenue du Fort, 92120 Montrouge, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

31/127/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 28.7.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 1. 2024