

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lescol, 20 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: fluwastatyna (w postaci soli sodowej fluwastatyny).

Jedna kapsułka produktu Lescol zawiera 21,06 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 20 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dyslipidemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii u dorosłych pacjentów, jako uzupełnienie diety, gdy nie uzyskano odpowiedniego efektu po zastosowaniu diety i innych metod niefarmakologicznych (np. ćwiczeń fizycznych, zmniejszenia masy ciała).

Wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca

Wtórna profilaktyka poważnych zdarzeń sercowych u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, po przezskórnych interwencjach wieńcowych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dyslipidemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lescol pacjenci powinni stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu. Dietę należy kontynuować podczas stosowania leku.

Dawkę początkową i podtrzymującą należy dostosowywać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C oraz zalecanego celu leczenia.

Zalecany zakres dawek wynosi od 20 do 80 mg/dobę. W przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia stężenia LDL-C do <25% można zastosować dawkę początkową wynoszącą 20 mg w postaci jednej kapsułki wieczorem. W przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia stężenia LDL-C do $\geq 25\%$, zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg w postaci jednej kapsułki wieczorem. Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę podawanych w dawce pojedynczej (jedna tabletką Lescol XL) o dowolnej porze dnia, lub w postaci jednej kapsułki 40 mg dwa razy na dobę (jedna kapsułka rano i jedna kapsułka wieczorem).

Maksymalne zmniejszenie stężenia lipidów pod wpływem danej dawki leku występuje w ciągu 4 tygodni. Dawkę można dostosowywać co 4 tygodnie lub rzadziej.

Wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca

W przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca po przezskórnej interwencji wieńcowej

właściwa dawka wynosi 80 mg na dobę.

Produkt Lescol jest skuteczny w monoterapii. Gdy produkt Lescol stosuje się w skojarzeniu z cholestyraminą lub innymi żywicami, należy go podać co najmniej 4 godziny po podaniu tych żywic, aby uniknąć istotnych interakcji wynikających z wiązania leku z żywicami. W przypadku konieczności zastosowania w skojarzeniu z fibratem lub niacyną, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jednoczesnego ich stosowania (stosowanie w skojarzeniu z fibratami lub niacyną patrz punkt 4.5).

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Lescol u dzieci i młodzieży w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, powinno się zastosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu, którą należy kontynuować podczas stosowania leku.

Zalecana dawka początkowa to jedna kapsułka produktu Lescol 20 mg. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 6-tygodniowych. Dawki należy ustalać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C oraz zalecanego celu leczenia. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg podawane w postaci kapsułek Lescol 40 mg dwa razy na dobę lub jednej tabletki Lescol 80 mg raz na dobę.

Brak badań dotyczących stosowania fluwastatyny w skojarzeniu z kwasem nikotynowym, cholestyraminą lub pochodnymi kwasu fibrynowego (fibratami) u dzieci i młodzieży.

Produkt Lescol był badany wyłącznie u dzieci w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.

Niewydolność nerek

Produkt Lescol jest metabolizowany w wątrobie, a mniej niż 6% podanej dawki wydalane jest z moczem. Farmakokinetyka fluwastatyny nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek stopnia łagodnego do ciężkiego. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki w przypadku tych pacjentów, natomiast w związku z ograniczonym doświadczeniem w stosowaniu dawek > 40 mg na dobę należy ostrożnie rozpoczynać ich stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <0,5 ml/s lub 30 ml/min).

Niewydolność wątroby

Produkt Lescol jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy o nieznanym etiologii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w tej populacji.

Sposób podawania

Produkt Lescol w postaci kapsułek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego; kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Lescol jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na fluwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z trwałym zwiększeniem aktywności

- aminotransferaz w surowicy o nieznannej etiologii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).
- podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających stężenie lipidów, przed rozpoczęciem leczenia, jak również przez okres 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki, a następnie okresowo zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy i utrzymywania się takich wartości, lek należy odstawić. Bardzo rzadko obserwowano zapalenie wątroby związane prawdopodobnie ze stosowaniem preparatu, ustępujące po przerwaniu leczenia tym preparatem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Lescol u pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie lub u osób nadużywających alkoholu.

Mięśnie szkieletowe

Po zastosowaniu fluwastatyny rzadko zgłaszano występowanie miopatii. Zapalenie mięśni i rozpad mięśni prądkowanych zgłaszano bardzo rzadko. U pacjentów z rozproszonymi bólami mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwością lub osłabieniem mięśni i (lub) znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej - CK, należy podejrzewać miopatię, zapalenie mięśni lub rozpad mięśni prądkowanych. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza, jeśli równocześnie występuje złe samopoczucie lub gorączka.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

W przypadku pacjentów, u których przyjmowanie statyn nie jest związane z występowaniem reakcji opisanych powyżej, nie ma podstaw do rutynowego monitorowania całkowitej aktywności kinazy kreatynowej czy też aktywności innych enzymów mięśniowych w osoczu. Jeśli oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej jest konieczne, nie należy go przeprowadzać po wyczerpujących ćwiczeniach fizycznych oraz jeśli współistnieje prawdopodobna, alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej, ze względu na trudności z prawidłową interpretacją wyników.

Przed leczeniem

Tak jak w przypadku innych statyn, lekarz powinien zalecać stosowanie fluwastatyny z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy i jej powikłań. Pomiar aktywności kinazy kreatynowej należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia fluwastatyną w następujących przypadkach:

- Zaburzenia czynności nerek.
- Niedoczynność tarczycy.
- Dziedziczne schorzenia układu mięśniowego w wywiadzie indywidualnym lub w wywiadzie rodzinnym.
- Jeśli w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie.
- Nadużywanie alkoholu.
- U osób w podeszłym wieku (wiek powyżej 70 lat), należy rozważyć konieczność wykonywania tych oznaczeń ze względu na możliwość występowania innych czynników sprzyjających wystąpieniu rhabdomyolizy.

W takich przypadkach należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia; wskazana jest obserwacja kliniczna. Jeżeli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy), w chwili rozpoczynania leczenia, należy powtórzyć badanie w ciągu następnych 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeżeli aktywność kinazy

kreatynowej jest wciąż znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy) nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Jeśli u pacjentów przyjmujących fluwastatynę wystąpią objawy ze strony mięśni, takie jak ból, osłabienie czy skurcze, należy wykonać pomiar aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność ta będzie znacząco zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy) leczenie należy przerwać.

Jeżeli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują dyskomfort, nawet w przypadku kiedy aktywność kinazy kreatynowej nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Po ustąpieniu objawów ze strony mięśni i powrocie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do normy można rozważyć ponowne wprowadzenie fluwastatyny albo innej statyny, ale tylko w najmniejszej skutecznej dawce i przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Ryzyko miopatii zwiększa się u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne (w tym cyklosporynę), pochodne kwasu fibrynowego (fibraty), kwas nikotynowy lub erytromycynę jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano pojedyncze przypadki miopatii po jednoczesnym stosowaniu fluwastatyny i cyklosporyny oraz fluwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących wyżej wymienione leki równocześnie z produktem Lescol (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Po zastosowaniu niektórych statyn, w wyjątkowych przypadkach zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Możliwe objawy to duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (uczucie zmęczenia, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu przez okres dłuższy niż 2 lata nie były oceniane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak danych dotyczących wpływu na dojrzewanie fizyczne, psychiczne oraz płciowe podczas długotrwałego leczenia. Długoterminowa skuteczność stosowania produktu Lescol u dzieci w celu zmniejszenia u nich zapadalności na choroby i umieralności w wieku dorosłym nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1).

Stosowanie fluwastatyny oceniano jedynie u dzieci w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (szczegóły, patrz punkt 5.1). Z uwagi na bardzo ograniczone doświadczenie stosowania preparatu u dzieci przed okresem dojrzewania, przed rozpoczęciem leczenia należy bardzo uważnie ocenić potencjalne ryzyko i korzyści.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Brak danych dotyczących stosowania fluwastatyny u pacjentów z rzadko występującą tzw. homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pochodne kwasu fibrynowego (fibraty) i niacyna (kwas nikotynowy)

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny z bezafibratem, gemfibrozylem, cyprofibratem lub niacyną (kwas nikotynowy) nie miało klinicznie istotnego wpływu na biodostępność fluwastatyny czy innych środków zmniejszających stężenie lipidów. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko

wynikające z leczenia skojarzonego i stosować je wyłącznie pod warunkiem zachowania ostrożności, ze względu na doniesienia o zwiększonym ryzyku występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy w przypadkach jednoczesnego stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA z którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.4).

Kolchicyny

W pojedynczych przypadkach przy jednoczesnym stosowaniu kolchicyn, zgłaszano występowanie toksycznych działań na mięśnie, w tym bólu i osłabienia mięśni. Należy dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z jednoczesnym leczeniem kolchicynami, a takie połączenie należy stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Badania z udziałem pacjentów po przeszczepie nerki wykazały, że biodostępność fluwastatyny (w dawce do 40 mg na dobę) nie zwiększyła się do klinicznie istotnej wartości u pacjentów, którym podawano stałe dawki cyklosporyny. Wyniki innego badania, w którym tabletki Lescol XL (80 mg fluwastatyny) podawano pacjentom po przeszczepie nerki przyjmującym stałe dawki cyklosporyny wykazały, że ekspozycja na fluwastatynę (pole pod krzywą AUC) i stężenie maksymalne (C_{maks}) były zwiększone dwukrotnie w porównaniu do historycznych danych uzyskanych w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Mimo, iż te zwiększenia stężeń fluwastatyny nie były klinicznie istotne, leczenie skojarzone z cyklosporyną należy stosować z zachowaniem ostrożności. Dawka początkowa i dawka podtrzymująca fluwastatyny powinna być możliwie jak najmniejsza w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną.

Kapsułki Lescol (40 mg fluwastatyny) nie miały wpływu na dostępność biologiczną cyklosporyny w leczeniu skojarzonym.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Po podaniu zdrowym ochotnikom fluwastatyny i warfaryny (pojedyncza dawka) nie stwierdzono wpływu na stężenie warfaryny w osoczu i na czas protrombinowy, w porównaniu do stosowania warfaryny w monoterapii.

Jednak u pacjentów leczonych fluwastatyną w skojarzeniu z warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny bardzo rzadko zgłaszano pojedyncze incydenty krwawienia i (lub) wydłużenia czasu protrombinowego. Zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego na początku leczenia fluwastatyną, po odstawieniu fluwastatyny lub zmianie dawkowania u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny.

Ryfampicyna

Podanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom, którym wcześniej podano ryfampicynę spowodowało zmniejszenie biodostępności fluwastatyny o ok. 50%. Mimo, iż aktualnie brak klinicznych dowodów, na to, że skuteczność fluwastatyny w zmniejszaniu stężenia lipidów została zmieniona, w przypadku pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu z zastosowaniem ryfampicyny (np. w leczeniu gruźlicy), należy odpowiednio dostosować dawkę fluwastatyny tak, aby zapewnić właściwe zmniejszenie stężenia lipidów.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów otrzymujących doustnie pochodne sulfonylmocznika (glibenklamid (gliburyd), tolbutamid) w leczeniu cukrzycy insulinozależnej (typu 2), włączenie fluwastatyny nie powoduje klinicznie istotnych zmian w kontroli glikemii. U pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych glibenklamidem (n=32) podawanie fluwastatyny (w dawce 40 mg dwa razy na dobę przez 14 dni) skutkowało zwiększeniem średnich wartości C_{maks} , AUC i $t_{1/2}$ glibenklamidu odpowiednio o około 50%, 69% i 121%. Glibenklamid (w dawce od 5 mg do 20 mg na dobę) zwiększał średnie wartości C_{maks} i AUC fluwastatyny o odpowiednio 44% i 51%. W badaniu tym nie odnotowano zmian w stężeniach glukozy, insuliny ani C-peptydu. Jednakże, zaleca się monitorowanie stanu pacjentów

przyjmujących równocześnie glibenklamid (gliburyd) i fluwastatynę w przypadku zwiększenia dawki fluwastatyny do 80 mg na dobę.

Leki wiążące kwasy żółciowe

Fluwastatyna powinna być podawana przynajmniej 4 godziny po podaniu żywicy (np. cholestyraminy), w celu uniknięcia interakcji o istotnym znaczeniu, polegającej na wiązaniu się leku z żywicą.

Flukonazol

Podawanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom leczonym wcześniej flukonazolem (inhibitorem CYP 2C9) spowodowało zwiększenie ekspozycji i maksymalnego stężenia fluwastatyny o około 84% i 44%. Mimo braku dowodów klinicznych wskazujących na zmianę profilu bezpieczeństwa fluwastatyny u pacjentów leczonych wcześniej flukonazolem przez 4 dni, należy zachować ostrożność podając fluwastatynę jednocześnie z flukonazolem.

Leki blokujące receptory histaminowe H₂ i inhibitory pompy protonowej

Podawanie fluwastatyny jednocześnie z cymetydyną, ranitydyną lub omeprazolem powoduje zwiększenie biodostępności fluwastatyny, nie ma to jednak znaczenia klinicznego.

Fenytoina

Ogólne nasilenie zmian w farmakokinetyce fenytoiny podczas leczenia skojarzonego z fluwastatyną jest stosunkowo niewielkie i nie ma znaczenia klinicznego. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny, wystarczy rutynowe monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.

Leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy

Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania fluwastatyny jednocześnie z propranololem, digoksyną, lozartanem lub amlodypiną. Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że nie ma konieczności monitorowania ani dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego podawania tych leków z fluwastatyną.

Itrakonazol i erytromycyna

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny z silnymi inhibitorami cytochromu P450(CYP)3A4, itrakonazolem oraz z erytromycyną wpływa minimalnie na biodostępność fluwastatyny. Biorąc pod uwagę minimalny wpływ tego enzymu na metabolizm fluwastatyny należy spodziewać się, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby inne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, cyklosporyna) wpływały na biodostępność fluwastatyny.

Sok grejpfrutowy

W związku z brakiem interakcji fluwastatyny z innymi substratami CYP3A4 nie należy spodziewać się interakcji fluwastatyny z sokiem grejpfrutowym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fluwastatyny u kobiet w ciąży.

Ponieważ inhibitory reduktazy HMG-CoA zmniejszają syntezę cholesterolu, a być może także innych biologicznie czynnych substancji pochodnych cholesterolu, stosowane u kobiet w ciąży mogą spowodować uszkodzenie płodu. Z tego względu stosowanie produktu Lescol jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Lescol, należy przerwać leczenie.

Laktacja

Na podstawie danych uzyskanych z badań przedklinicznych należy oczekiwać, że fluwastatyna jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu fluwastatyny na noworodki/niemowlęta.

Stosowanie produktu Lescol jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu fluwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony żołądka i jelit o niewielkim nasileniu, bezsenność oraz ból głowy.

Działania niepożądane zostały oszacowane pod względem częstości występowania (Tabela 1), rozpoczynając od najczęściej występujących: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Bezsенność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Bardzo rzadko:	Parestezje, dysestezje, hipoestezje, które są również związane z hiperlipidemią
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Niestrawność, ból brzucha, nudności
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości takie jak wysypka, pokrzywka
Bardzo rzadko:	Inne reakcje skórne (np. wyprysk, zapalenie skóry, wysypka pęcherzykowa), obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Ból mięśni, osłabienie mięśni, miopatia
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, reakcje toczniopodobne

Następujące działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary nocne

- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Wyjątkowo występujące przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Profil bezpieczeństwa stosowania fluwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniany u 114 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat w dwóch otwartych badaniach bez grupy porównawczej był podobny do obserwowanego u dorosłych. W obu badaniach nie zaobserwowano wpływu na wzrost ani na dojrzewanie płciowe. W badaniach tych możliwość zaobserwowania opisanych działań niepożądanych była jednak niewielka.

Badania laboratoryjne

Występowanie nieprawidłowości w biochemicznych wskaźnikach czynności wątroby wiązano z działaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i innych czynników zmniejszających stężenie lipidów. Na podstawie zbiorczej analizy kontrolowanych badań klinicznych potwierdzone zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej do wartości ponad 3-krotnie większych od górnej granicy normy stwierdzono u 0,2% pacjentów stosujących kapsułki Lescol w dawce 20 mg/dobę, u 1,5%-1,8% pacjentów stosujących kapsułki Lescol w dawce 40 mg/dobę, u 1,9% pacjentów stosujących tabletki Lescol XL w dawce 80 mg/dobę oraz u 2,7%-4,9% pacjentów leczonych kapsułkami Lescol 40 mg dwa razy na dobę. U większości pacjentów nieprawidłowości te nie dawały żadnych objawów. Znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do wartości ponad 5-krotnie przewyższających górną granicę normy wystąpiło w przypadku bardzo niewielu pacjentów (0,3% - 1,0%).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie z przedawkowaniem fluwastatyny jest ograniczone. Brak specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lescol. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie konieczności leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby i stężenie kinazy kreatynowej w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10A A04

Fluwastatyna, całkowicie syntetyczna substancja zmniejszająca stężenie cholesterolu, jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, warunkującej przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Działa przede wszystkim w wątrobie i jest głównie racematem dwóch erytroenancjomerów, z których jeden wykazuje aktywność farmakologiczną. W wyniku hamowania biosyntezy cholesterolu następuje zmniejszenie zawartości cholesterolu w komórkach wątroby, co pobudza syntezę receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDL), na skutek czego zwiększa się wychwytywanie cząsteczek LDL. Ostatecznym wynikiem tych procesów jest zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu.

Produkt Lescol zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, apo-B i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie HDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią i dyslipidemią mieszaną.

W 12 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z hiperlipoproteinemią typu IIa lub

IIb, Lescol w monoterapii podawano 1621 pacjentom w dawkach dobowych po 20 mg, 40 mg i 80 mg (40 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej 6 tygodni. Analiza po 24 tygodniach wykazała, że dobowe dawki w wysokości 20 mg, 40 mg i 80 mg spowodowały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo-B) i trójglicerydów (TG) w stopniu zależnym od dawki, a także wzrost stężenia cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) (patrz Tabela 2).

Produkt Lescol XL podawano ponad 800 pacjentom uczestniczącym w trzech badaniach kluczowych (ang. pivotal) z 24-tygodniowym okresem aktywnego leczenia oraz dokonywano porównania z leczeniem produktem Lescol 40 mg podawanym raz lub dwa razy na dobę. Produkt Lescol XL podawany w pojedynczej dawce dobowej 80 mg spowodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C), trójglicerydów (TG) i apolipoproteiny B (Apo-B) (patrz Tabela 2).

Odpowiedź terapeutyczna jest wyraźna po 2 tygodniach stosowania leku, a maksymalną odpowiedź uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. Po czterech tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło 38%, a po 24 tygodniach (punkt końcowy) średnie zmniejszenie LDL-C wyniosło 35%. Obserwowano również istotne zwiększenie stężenia HDL-C.

Tabela 2 Średnia zmiana procentowa parametrów lipidowych od stanu wyjściowego do 24 tygodnia
Badania kontrolowane placebo (Lescol) i badania z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (Lescol XL)

Dawka	Total-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Wszyscy pacjenci										
Lescol 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Lescol 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Lescol 40 mg dwa razy na dobę 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
Wyjściowa wartość TG ≥ 200 mg/dl										
Lescol 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Lescol 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Lescol 40 mg dwa razy na dobę 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 Dane dla produktu Lescol z 12 badań kontrolowanych placebo

² Dane dla tabletek Lescol XL 80 mg z 24-tygodniowych badań kontrolowanych

W badaniu lipoprotein i miażdżycy tętnic wieńcowych (ang. Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study - LCAS), wpływ fluwastatyny na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ilościowej angiografii wieńcowej u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 35 do 75 lat) z chorobą niedokrwienną serca i wyjściowym poziomem LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). W tym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym, 429 pacjentów było leczonych fluwastatyną w dawce 40 mg/dobę lub placebo. Ilościowe angiogramy wieńcowe oceniano przy rozpoczęciu badania oraz po 2,5 roku leczenia. Oceny tej dokonano u 340 z 429 pacjentów. Leczenie fluwastatyną spowalniało progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych o 0,072 mm (95% przedział ufności dla różnicy pomiędzy metodami leczenia od -0,1222 do -0,022 mm) w okresie 2,5 roku, mierzona jako zmiana minimalnej średnicy światła (fluwastatyna -0,028 mm w porównaniu z

placebo -0,100 mm). Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy wynikami badań angiograficznych i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badaniu zapobiegania interwencji za pomocą preparatu Lescol (ang. Lescol Intervention Prevention Study – LIPS) oceniano wpływ fluwastatyny na poważne zdarzenia sercowe (ang. major adverse cardiac events – MACE, tzn. śmierć sercową, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i rewaskularyzację wieńcową) u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, poddanych pierwszej udanej przezskórnej interwencji wieńcowej. Do badania włączono pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 18 do 80 lat), z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego od 3,5 do 7,0 mmol/l (od 135 do 270 mg/dl).

W tym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu, fluwastatyna (n = 844) podawana w dawce 80 mg na dobę przez ponad 4 lata znacznie redukowała ryzyko pierwszego MACE o 22% (p = 0,013) w porównaniu z placebo (n = 833). Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE wystąpił u 21,4% pacjentów stosujących fluwastatynę w porównaniu do 26,7% pacjentów przyjmujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka wynosiła 5,2% dla 95% przedziału ufności: 1,1 do 9,3). Te korzystne działania były szczególnie wyraźne u osób z cukrzycą oraz u pacjentów z miażdżycą wielonaczyniową.

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Lescol i Lescol XL oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w dwóch otwartych badaniach klinicznych bez grupy porównawczej przez okres 2 lat. 114 pacjentów (66 chłopców i 48 dziewczynek) otrzymywało fluwastatynę w postaci kapsułek Lescol (20 mg/dobę lub 40 mg dwa razy na dobę) lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu Lescol XL 80 mg raz na dobę. W zależności od stężenia cholesterolu LDL stopniowo zwiększano dawkę.

Do pierwszego badania zostało włączonych 29 chłopców przed okresem dojrzewania, w wieku od 9 do 12 lat, u których stężenie cholesterolu LDL wynosiło > 90 percentyla dla wieku, a jedno z rodziców obciążone było pierwotną hipercholesterolemią oraz u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono przedwczesną chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego lub żółtaki ścięgniaste. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 226 mg/dl, równowartość 5,8 mmol/l (w zakresie 137 - 354 mg/dl równowartość 3,6 - 9,2 mmol/l). Początkowo wszystkim pacjentom podawano kapsułki Lescol 20 mg na dobę. Stopniowo, co 6 tygodni zwiększano dawkę do 40 mg na dobę i następnie 80 mg na dobę (40 mg dwa razy na dobę), aż do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL wynoszącego od 96,7 do 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l – 3,2 mmol/l).

Do drugiego badania włączono 85 pacjentów płci męskiej i żeńskiej, w wieku od 10 do 16 lat ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl (równowartość 4,9 mmol/l) lub cholesterolu LDL > 160 mg/dl (równowartość 4,1 mmol/l) oraz z jednym lub więcej czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, lub stężeniem cholesterolu LDL > 160 mmol/dl (równowartość 4,1 mmol/l) i udowodnionym defektem receptora LDL. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 225 mg/dl, równowartość 5,8 mmol/l (w zakresie 148 – 343 mg/dl, równowartość 3,8 – 8,9 mmol/l). Początkowo wszystkim pacjentom podawano kapsułki Lescol 20 mg raz na dobę stopniowo co 6 tygodni zwiększając dawkę do 40 mg na dobę i następnie 80 mg na dobę (tabletki Lescol XL 80 mg), aż do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Siedemdziesięciu pacjentów było w okresie dojrzewania lub po okresie dojrzewania (skuteczność oceniano u n=69 pacjentów).

W pierwszym badaniu (z udziałem chłopców przed okresem dojrzewania), Lescol w dawkach od 20 mg do 80 mg na dobę zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego (total-C) i cholesterolu LDL w osoczu o odpowiednio 21% i 27%. Średnie stężenie cholesterolu, które osiągnięto wynosiło 161 mg/dl, równowartość 4,2 mmol/l (w zakresie 74 – 336 mg/dl, równowartość 1,9 – 8,7 mmol/l).

W drugim badaniu (z udziałem chłopców i dziewcząt w okresie dojrzewania i po okresie dojrzewania), Lescol w dawkach od 20 mg do 80 mg na dobę zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego (total-C) i cholesterolu LDL w osoczu o odpowiednio 22% i 28%. Średnia wartość stężenia cholesterolu LDL, którą osiągnięto wynosiła 159 mg/dl stanowiąca równowartość 4,1 mmol/l (w zakresie: 90 – 295 mg/dl, stanowiące równowartość 2,3 – 7,6 mmol/l).

U większości pacjentów w obu badaniach (83% w pierwszym badaniu i 89% w drugim badaniu) dawkę zwiększono do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 80 mg. W punkcie końcowym, 26 do 30% pacjentów osiągnęło zamierzone stężenie cholesterolu LDL wynoszące < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo ochotnikom fluwastatyna w postaci roztworu wchłaniała się szybko i całkowicie (98%). Po podaniu doustnym preparatu Lescol XL, szybkość wchłaniania fluwastatyny była o prawie 60% wolniejsza w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy średni czas trwania był wydłużony o około 4 godziny. Po spożyciu posiłku wchłanianie leku zachodzi wolniej.

Dystrybucja

Fluwastatyna działa głównie w wątrobie, która jest także głównym miejscem jej metabolizmu. Bezwzględna dostępność biologiczna leku, oceniana na podstawie jego stężenia we krwi wynosi 24%. Objętość dystrybucji (Vz/f) fluwastatyny wynosi 330 l. Ponad 98% leku krążącego we krwi jest związana z białkami osocza, przy czym na stopień wiązania nie ma wpływu stężenie fluwastatyny, warfaryny, kwasu salicylowego ani glibenklamidu.

Biotransformacja

Fluwastatyna jest głównie metabolizowana w wątrobie. Głównymi związkami występującymi we krwi jest fluwastatyna i jej nieczynny farmakologicznie metabolit: kwas N-deizopropylopropionowy. Metabolity hydroksylowane są czynne farmakologicznie, ale nie przenikają do krążenia ogólnego. Fluwastatyna podlega biotransformacji przy udziale kilku, alternatywnych izoenzymów CYP450 i stąd jest stosunkowo niewrażliwa na hamowanie CYP450.

Fluwastatyna hamuje tylko metabolizm związków metabolizowanych przez izoenzym CYP2C9. Badania kliniczne wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji kompetencyjnej pomiędzy fluwastatyną i substratami CYP2C9 takimi jak: diklofenak, fenytoina, tolbutamid i warfaryna, pomimo potencjalnej możliwości ich występowania.

Wydalenie

Po podaniu ³H-fluwastatyny zdrowym ochotnikom, około 6 % radioaktywności wykryto w moczu, natomiast około 93% w kale, przy czym mniej niż 2% całej wydalanej radioaktywności pochodzi ze znakowanej fluwastatyny. Klirens osoczowy (CL/f) fluwastatyny u ludzi wynosi 1,8 ± 0,8 l/min. Stężenie w osoczu w stanie równowagi nie wskazuje na kumulację fluwastatyny po jej zastosowaniu w dawce 80 mg na dobę. Po podaniu doustnym 40 mg preparatu Lescol, końcowy okres półtrwania (ang. Terminal disposition half-life) fluwastatyny wynosi 2,3 ± 0,9 godziny.

Właściwości

Stężenia fluwastatyny w osoczu krwi nie zmieniają się jako funkcja wieku lub płci w stosunku do ogółu populacji, jednakże zaobserwowano zwiększoną reakcję na leczenie u kobiet i u osób w podeszłym wieku. Ponieważ fluwastatyna jest wydalana głównie z żółcią i podlega znacznemu efektowi pierwszego przejścia, istnieje ryzyko kumulacji leku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.3. i 4.4).

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Brak danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania konwencjonalne, w tym badania bezpieczeństwa farmakologii, genotoksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały istnienia innego ryzyka dla pacjenta niż wynikające z farmakologicznego mechanizmu działania. W badaniach toksyczności stwierdzono szereg zmian, które zwykle występują podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Na podstawie obserwacji klinicznych, zaleca się już wykonywanie badań czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Dalsza toksyczność obserwowana u zwierząt nie miała znaczenia u ludzi lub występowała po zastosowaniu dawek znacznie większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, stąd miała małe znaczenie kliniczne. Pomimo rozważań teoretycznych dotyczących roli, jaką cholesterol odgrywa w rozwoju zarodka, badania na zwierzętach nie wskazują na potencjalne działanie embriotoksyczne i teratogenne fluwastatyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian, sodu wodorowęglan, talk, celuloza mikrokrystaliczna - proszek, celuloza mikrokrystaliczna - granulata, skrobia kukurydziana modyfikowana, wapnia węglan.

Skład otoczki: żelatyna, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek żółty, szelak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku. Każdy blister zawiera 7 kapsułek. W opakowaniu (tekturowe pudełko) znajdują się 4 blistry (łącznie 28 kapsułek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

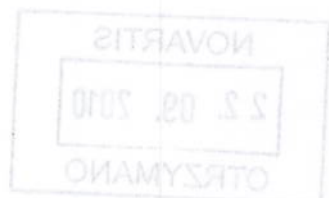
Pozwolenie nr R/3603

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO

OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.05.1995 r., 13.06.2000 r., 06.10.2004 r., 06.05.2005 r., 01.06.2006 r.; 07.09.2007 r., 23.03.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



2010 -09- 0 1

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15