

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lescol XL 80 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: fluvastatín (ako sodná soľ fluvastatínu)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním Lescolu XL obsahuje 84,24 mg sodnej soli fluvastatínu, čo zodpovedá 80 mg voľnej kyseliny fluvastatínovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Žlté okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so zrezanými hranami, približne 10 mm v priemere, s označením „LE“ na jednej a „NVR“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dyslipidémia

Liečba dospelých s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvans k diéte, keď odpoveď na diétu a iné nefarmakologické liečebné postupy (napr. fyzická aktivita, zníženie telesnej hmotnosti) je nedostatočná.

Sekundárna prevencia ischemickej choroby srdca

Sekundárna prevencia veľkých nežiaducich srdcových príhod u dospelých s ischemickou chorobou srdca po perkutánnej koronárnej intervencii (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Dyslipidémia

Pred začatím liečby Lescolom XL má pacient prejsť na štandardnú diétu znižujúcu cholesterol, v ktorej má pokračovať počas liečby.

Začiatkové a udržiavacie dávky sa majú určiť individuálne podľa východiskových hladín LDL-C a cieľa liečby, ktorý sa má dosiahnuť.

Odporúčané rozmedzie dávok je 20 až 80 mg/deň. U pacientov, ktorých LDL-C je potrebné znížiť na cieľovú hodnotu o < 25 %, možno použiť začiatkovú dávku 20 mg fluvastatínu večer. U pacientov, ktorých LDL-C je potrebné znížiť na cieľovú hodnotu o ≥ 25 %, odporúčaná začiatková dávka je 40 mg fluvastatínu večer. Dávku možno titrovať nahor na 80 mg denne, podávané ako jedna dávka

(jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL 80 mg) v ľubovoľnom dennom čase, alebo ako jedna 40 mg dávka fluvastatínu podávaná dvakrát denne (jedna dávka ráno a jedna dávka večer).

Maximálny účinok na zníženie lipidov sa pri danej dávke lieku dosiahne v priebehu 4 týždňov. Dávkovanie sa má upravovať v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch.

Sekundárna prevencia ischemickej choroby srdca

U pacientov s ischemickou chorobou srdca po perkutánnej koronárnej intervencii je náležitá denná dávka 80 mg.

Lescol XL je účinný v monoterapii. Ak sa Lescol XL používa v kombinácii s cholestyramínom alebo inými živcami, má sa podávať minimálne 4 hodiny po podaní živice, aby sa predišlo výraznej interakcii, ktorá vzniká väzbou liečiva na živicu. V prípadoch, keď je potrebné súbežné podávanie s fibrátom alebo niacínom, má sa dôkladne zvážiť prínos a riziko takejto súbežnej liečby (pre použitie s fibrátmi alebo niacínom, pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou

Pred začatím liečby fluvastatínom u detí a dospievajúcich vo veku 9 rokov a starších s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou má pacient prejsť na štandardnú diétu na zníženie cholesterolu a má v nej pokračovať počas liečby.

Odporúčaná začiatková dávka je 20 mg fluvastatínu. Dávkovanie sa má upravovať v 6-týždňových intervaloch. Dávky sa majú určiť individuálne podľa východiskových hladín LDL-C a odporúčaného cieľa liečby, ktorý sa má dosiahnuť. Maximálna denná dávka je 80 mg, podávaná ako fluvastatín 40 mg dvakrát denne alebo ako jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL 80 mg raz denne.

Použitie fluvastatínu v kombinácii s kyselinou nikotínovou, cholestyramínom alebo fibrátmi sa u detí a dospievajúcich nesledovalo.

Lescol XL sa sledoval iba u 9-ročných a starších detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Porucha funkcie obličiek

Lescol XL sa eliminuje pečeňou, pričom menej ako 6 % podanej dávky sa vylučuje močom. Farmakokinetika fluvastatínu sa nemení u pacientov s miernou až závažnou insuficienciou obličiek. Preto nie je potrebná úprava dávkovania u týchto pacientov, avšak vzhľadom na obmedzené skúsenosti s dávkami > 40 mg/deň pri závažnej poruche funkcie obličiek (CrCL < 0,5 ml/s alebo 30 ml/min) je pri začatí podávania týchto dávok potrebná opatrnosť.

Porucha funkcie pečene

Lescol XL je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo nevysvetleným, pretrvávajúcim zvýšením sérových aminotransferáz (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Staršia populácia

U tejto populácie nie je potrebná úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Tablety Lescol XL možno užívať s jedlom alebo bez jedla, majú sa prehĺtať celé a zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Lescol XL je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- s aktívnym ochorením pečene alebo nevysvetleným, pretrvávajúcim zvýšením sérových aminotransferáz (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

- v gravidite a v období dojčenia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia pečene

Po uvedení lieku na trh boli pri niektorých statínoch, vrátane Lescolu XL, zaznamenané hlásenia o fatálnom aj nefatálnom zlyhaní pečene. Hoci medzi týmito príhodami a používaním Lescolu XL nebola potvrdená príčinná súvislosť, pacientov treba poučiť, aby hlásili akékoľvek možné príznaky alebo prejavy zlyhania pečene (napr. nevoľnosť, vracanie, strata chuti do jedla, žltáčka, poškodené mozgové funkcie, časté podliatiny alebo krvácanie). V takom prípade treba zvážiť ukončenie liečby. Tak ako pri iných hypolipidémikách, odporúča sa u všetkých pacientov vykonávať testy funkcie pečene pred začatím liečby, 12 týždňov od začatia liečby alebo zvýšenia dávky a následne v pravidelných intervaloch. Liečba sa má ukončiť, ak sa hodnoty aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy zvýšia a pretrvávajú na viac ako 3-násobku hornej hranice normy. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovala hepatitída pravdepodobne súvisiaca s liekom, ktorá vymizla po ukončení liečby.

Pri podávaní Lescolu XL pacientom, ktorí majú v anamnéze ochorenie pečene alebo požívanie veľkého množstva alkoholu, je potrebná opatrnosť.

Kostrové svalstvo

Myopatia sa pri fluvastatíne zaznamenala zriedkavo. Myozitída a rabdomyolýza sa zaznamenali veľmi zriedkavo. U pacientov s nevysvetlenými difúznymi myalgiami, citlivosťou svalov na dotyk alebo svalovou slabosťou a/alebo výrazným zvýšením hodnôt kreatínkinázy (CK) sa musí vziať do úvahy možnosť myopatie, myozitídy alebo rabdomyolýzy. Pacientov je preto potrebné požiadať, aby lekárovi ihneď hlásili nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť svalov na dotyk alebo svalovú slabosť, najmä ak ich sprevádza celková nevoľnosť alebo horúčka.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Interakcie s kyselinou fusidovou

Lescol XL sa nesmie podávať so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní po skončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa liečba statínmi má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú so statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc ihneď, ako pocíti akékoľvek príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá liečba systémovou kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe závažných infekcií, má byť požiadavka súbežného podávania Lescolu XL a kyseliny fusidovej posúdená individuálne a pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Stanovovanie kreatínkinázy

V súčasnosti nič nenasvedčuje tomu, že by bolo potrebné rutinné monitorovanie hladín celkovej plazmatickej CK alebo iných svalových enzýmov u pacientov liečených statínmi, ktorí nemajú žiadne príznaky. Ak sa musí stanoviť CK, nemá sa stanovenie vykonať po veľkej fyzickej námahe alebo pri akomkoľvek inom prijateľnom dôvode zvýšenia CK, pretože to sťažuje interpretáciu nameraných hodnôt.

Pred začatím liečby

Tak ako všetky ostatné statíny, aj fluvastatín majú lekári predpisovať len s opatrnosťou pacientom s predisponujúcimi faktormi pre vznik rabdomyolýzy a jej komplikácií. Hladina kreatínkinázy sa má stanoviť pred začatím liečby fluvastatínom v nasledovných prípadoch:

- Porucha funkcie obličiek
- Hypotyreóza
- Dedičné ochorenia svalov v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- Toxické účinky na svaly pri užívaní statínu alebo fibrátu v anamnéze
- Nadmerné požívanie alkoholu
- Sepsa
- Hypotenzia
- Prílišné svalové cvičenie
- Väčší chirurgický zákrok
- Závažná porucha metabolizmu, endokrinného systému alebo elektrolytov
- U starších pacientov (vek > 70 rokov) sa má zväziť potreba takéhoto vyšetrenia vzhľadom na prítomnosť iných predisponujúcich faktorov pre rabdomyolýzu

V takýchto prípadoch sa má zväziť riziko liečby v pomere k jej možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (> 5-násobok ULN), majú sa hladiny znova stanoviť po 5 až 7 dňoch na potvrdenie výsledkov. Ak sú východiskové hladiny CK stále významne zvýšené (> 5-násobok ULN), liečba sa nemá začať.

Počas liečby

Ak sa u pacientov užívajúcich fluvastatín vyskytnú muskulárne príznaky ako bolesť, slabosť alebo kŕče, má sa u nich stanoviť hladina CK. Liečba sa má ukončiť, ak sa zistí, že hladina je významne zvýšená (> 5-násobok ULN).

Ak sú muskulárne príznaky závažné a denne spôsobujú ťažkosti, má sa zväziť ukončenie liečby, aj keď hladiny CK sú zvýšené na ≤ 5 -násobok ULN.

Ak príznaky ustúpia a hladiny CK sa vrátia na normálnu hodnotu, potom možno uvažovať o opätovnom podaní fluvastatínu alebo iného statínu v najnižšej dávke a pri dôslednom monitorovaní.

Zvýšené riziko myopatie sa zaznamenalo u pacientov, ktorí dostávali imunosupresíva (vrátane cyklosporínu), fibráty, kyselinu nikotínovú alebo erytromycín súbežne s inými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Ojedinelé prípady myopatie boli hlásené po uvedení na trh pri súbežnom podávaní fluvastatínu s cyklosporínom a fluvastatínu s kolchicínom. Pri použití Lescolu XL u pacientov, ktorí súbežne dostávajú tieto lieky, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie, horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť terapiu statínmi.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou

U pacientov mladších ako 18 rokov sa účinnosť a bezpečnosť nesledovali pri liečbe trvajúcej dlhšie ako dva roky. Nie sú dostupné údaje o telesnom, intelektuálnom a pohlavnom dospievaní počas dlhšieho obdobia liečby. Dlhodobá účinnosť liečby Lescolom XL v detstve na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa nestanovila (pozri časť 5.1).

Fluvastatín sa sledoval len u 9-ročných a starších detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (podrobné údaje pozri v časti 5.1). V prípade predpubertálnych detí, keďže skúsenosti v tejto skupine sú veľmi obmedzené, sa prípadné riziká a prínos liečby majú starostlivo vyhodnotiť pred jej začatím.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Nie sú dostupné údaje o použití fluvastatínu u pacientov s veľmi zriedkavým ochorením známym ako homozygotná familiárna hypercholesterolémia.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Fibráty a niacín

Súbežné podávanie fluvastatínu s bezafibrátom, gemfibrozilom, ciprofibrátom alebo niacínom (kyselinou nikotínovou) nemá klinicky významný vplyv na biologickú dostupnosť fluvastatínu alebo druhého hypolipidemika. Vzhľadom na to, že sa u pacientov pozorovalo zvýšené riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy pri podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy spolu s ktoroukoľvek z týchto látok, majú sa starostlivo zvážiť riziko a prínos súbežnej liečby a tieto kombinácie sa majú používať len opatrne (pozri časť 4.4).

Kolchicíny

V ojedinelých prípadoch sa pri súbežnom podávaní s kolchicínmi zaznamenala myotoxická vrátane bolesti svalov, svalovej slabosti a rabdomyolýzy. Prínos a riziko súbežnej liečby sa majú starostlivo zvážiť a tieto kombinácie sa majú používať iba opatrne (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Štúdie u pacientov po transplantácii obličky ukazujú, že biologická dostupnosť fluvastatínu (až do 40 mg/deň) sa v klinicky významnej miere nezvyšuje u pacientov so stabilnými režimami dávkovania cyklosporínu. Výsledky ďalšej štúdie, v ktorej sa tablety s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL (obsahujúce 80 mg fluvastatínu) podávali pacientom so stabilným režimom dávkovania cyklosporínu po transplantácii obličky, ukázali, že expozícia fluvastatínu (AUC) a maximálna koncentrácia (C_{max}) sa zvýšili na dvojnásobok v porovnaní s údajmi u zdravých osôb z predchádzajúcich sledovaní. Hoci tieto zvýšenia hladín fluvastatínu neboli klinicky významné, táto kombinácia sa má používať opatrne. Pri kombinácii s cyklosporínom má byť použitá najnižšia možná začiatková a udržiavacia dávka fluvastatínu.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL (obsahujúce 80 mg fluvastatínu) nemali vplyv na biologickú dostupnosť súbežne podávaného cyklosporínu.

Warfarín a iné kumarínové deriváty

U zdravých dobrovoľníkov použitie fluvastatínu a warfarínu (jednorazové podanie) nemalo nepriaznivý vplyv na plazmatické hladiny warfarínu a protrombínový čas v porovnaní so samotným warfarínom.

Ojedinelý výskyt epizód krvácania a/alebo predĺženia protrombínového času sa však veľmi zriedkavo zaznamenal u pacientov liečených fluvastatínom, ktorí súbežne dostávali warfarín alebo iné kumarínové deriváty. Odporúča sa monitorovať protrombínový čas, keď sa liečba fluvastatínom

začína, končí, alebo sa mení dávkovanie u pacientov, ktorí dostávajú warfarín alebo iné kumarínové deriváty.

Rifampicín

Podávanie fluvastatínu zdravým dobrovoľníkom, ktorým sa predtým podával rifampicín, malo za následok zníženie biologickej dostupnosti fluvastatínu približne o 50 %. Hoci v súčasnosti nie sú klinické dôkazy o zmene účinnosti fluvastatínu pri znižovaní hladiny lipidov, u pacientov dlhodobo liečených rifampicínom (napr. pri liečbe tuberkulózy) môže byť odôvodnená primeraná úprava dávkovania fluvastatínu, aby sa zabezpečilo dostatočné zníženie hladiny lipidov.

Perorálne antidiabetiká

U pacientov, ktorí dostávajú perorálne deriváty sulfonylmočoviny (glibenklamid (glyburid), tolbutamid) na liečbu noninzulín-dependetného diabetes mellitus (NIDDM, typ 2), prídanie fluvastatínu nevyvoláva klinicky významné zmeny regulácie glykémie. U pacientov s NIDDM liečených glibenklamidom (n = 32) zvýšilo podávanie fluvastatínu (40 mg dvakrát denne počas 14 dní) priemernú C_{max} glibenklamidu približne o 50 %, AUC o 69 % a $t_{1/2}$ o 121 %. Glibenklamid (5 až 20 mg denne) zvýšil priemernú C_{max} fluvastatínu o 44 % a AUC o 51 %. V tejto štúdii sa nezmenili hladiny glukózy, inzulínu a C-peptidu. Pacientov liečených súbežne glibenklamidom (glyburidom) a fluvastatínom je však potrebné naďalej primerane sledovať, keď sa u nich dávka fluvastatínu zvýši na 80 mg denne.

Látky sekvstrujúce žlčové kyseliny

Fluvastatín sa má podávať najmenej 4 hodiny po podaní živice (napr. cholestyramínu), aby sa zabránilo významnej interakcii, ktorá vzniká väzbou liečiva na živicu.

Flukonazol

Podávanie fluvastatínu zdravým dobrovoľníkom, ktorí predtým dostávali flukonazol (inhibitor CYP 2C9), spôsobilo zvýšenie expozície fluvastatínu približne o 84 % a maximálnej koncentrácie o 44 %. Hoci sa nenašli klinické dôkazy o zmene bezpečnostného profilu fluvastatínu u pacientov, ktorí predtým 4 dni dostávali flukonazol, pri súbežnom podávaní fluvastatínu a flukonazolu je potrebná opatnosť.

Antagonisty histamínových receptorov H2 a inhibitory protónovej pumpy

Súbežné podávanie fluvastatínu s cimetidínom, ranitidínom alebo omeprazolom má za následok zvýšenie biologickej dostupnosti fluvastatínu, ktoré však nie je klinicky významné.

Fenytoín

Celkový rozsah zmien farmakokinetiky fenytoínu pri súbežnom podávaní s fluvastatínom je relatívne malý a nie je klinicky významný. Rutinné monitorovanie plazmatických hladín fenytoínu počas súbežného podávania s fluvastatínom je preto postačujúce.

Liečivá s účinkom na kardiovaskulárny systém

Pri súbežnom podávaní fluvastatínu s propranololom, digoxínom, losartanom, klopidogrelom, alebo amlodipínom sa nevyskytujú klinicky významné farmakokinetické interakcie. Vzhľadom na farmakokinetické údaje sa nevyžaduje monitorovanie alebo úprava dávkovania pri súbežnom podávaní fluvastatínu s týmito látkami.

Itrakonazol a erytromycín

Súbežné podávanie fluvastatínu so silnými inhibítormi cytochrómu P450 (CYP) 3A4 itrakonazolom a erytromycínom má minimálny vplyv na biologickú dostupnosť fluvastatínu. Vzhľadom na minimálnu účasť tohto enzýmu na metabolizme fluvastatínu sa predpokladá, že iné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, cyklosporín) pravdepodobne neovplyvnia biologickú dostupnosť fluvastatínu.

Kyselina fusidová

Súbežné podávanie systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže zvýšiť riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo

oboje) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov).

Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba Lescolom XL má byť prerušená počas trvania liečby kyselinou fusidovou. **Pozri tiež časť 4.4.**

Grapefruitová šťava

Keďže nedochádza k interakcii fluvastatínu s inými substrátmi CYP3A4, neočakáva sa, že fluvastatín bude interagovať s grapefruitovou šťavou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Ak pacientka otehotnie počas liečby Lescolom XL, liečba musí byť ukončená.

Gravidita

Údaje o používaní fluvastatínu počas gravidity sú nedostatočné.

Pretože inhibitory HMG-CoA-reduktázy znižujú syntézu cholesterolu a možno aj iných biologicky aktívnych látok odvodených od cholesterolu, môžu spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podajú gravidným ženám. Preto je Lescol XL kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Na základe predklinických údajov sa predpokladá, že fluvastatín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné údaje o účinkoch fluvastatínu na novorodencov/dojčatá.

Lescol XL je kontraindikovaný u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

Fertilita

V štúdiách so zvieratami nebol pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch fluvastatínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú mierne gastrointestinálne prejavy, nespavosť a bolesť hlavy.

Nežiaduce reakcie na liek (Tabuľka 1) sú zoradené podľa MedDRA konvencie tried orgánových systémov. V rámci každej triedy sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti a podľa nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti (vyrážka, žihľavka)
Veľmi zriedkavé:	Anafylaktická reakcia
Psychické poruchy	
Časté:	Nespavosť

Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Veľmi zriedkavé:	Parestézia, dyzestézia, hypoestézia, pri ktorých je známa aj súvislosť so základnými hyperlipidemickými poruchami
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé:	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Neznáme*:	Intersticiálne ochorenie pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, bolesť brucha, dyspepsia
Veľmi zriedkavé:	Pankreatitída
Neznáme*:	Hnačka
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Veľmi zriedkavé:	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé:	Angioedém, edém tváre a iné kožné reakcie (napr. ekzém, dermatitída, bulózný exantém)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Zriedkavé:	Myalgia, svalová slabosť, myopatia
Veľmi zriedkavé:	Rabdomyolýza, reakcie podobné lupus erythematosus, myozitída
Neznáme:	Nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Neznáme*:	Erektálna dysfunkcia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina aminotransferáz v krvi

* Na základe skúseností po uvedení Lescolu (fluvastatínu) na trh prostredníctvom spontánnych hlásení a prípadov v literatúre. Frekvencia sa udáva ako neznáma, keďže tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie o neurčitej veľkosti a nemožno hodnoverne stanoviť ich frekvenciu.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- Poruchy spánku, vrátane insomnie a nočných môr
- Strata pamäti
- Sexuálna dysfunkcia
- Depresia
- Diabetes mellitus: frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).
- Tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou šľachy

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou

Bezpečnostný profil fluvastatínu u detí a dospelávajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vyhodnotený u 114 pacientov vo veku 9 až 17 rokov liečených v dvoch otvorených klinických skúšaníach bez komparátora bol podobný, ako sa pozoroval u dospelých. V oboch klinických skúšaníach sa nepozoroval účinok na rast a pohlavné dospievanie. Možnosť zistiť akýkoľvek vplyv liečby v tejto oblasti prostredníctvom týchto klinických skúšaní však bola malá.

Laboratórne nálezy

S inhibítormi HMG-CoA-reduktázy a inými hypolipidemikami sa spájali biochemické abnormality funkcie pečene. Podľa zlúčených analýz kontrolovaných klinických skúšaní potvrdené zvýšenia hladín alanínaminotransferázy alebo aspartátaminotransferázy na viac ako 3-násobok hornej hranice normy sa vyskytlo u 0,2 % pacientov liečených kapsulami fluvastatínu 20 mg/deň, u 1,5 % až 1,8 % pri kapsulách fluvastatínu 40 mg/deň, u 1,9 % pri tabletách s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL 80 mg/deň a u 2,7 % až 4,9 % pri kapsulách fluvastatínu 40 mg dvakrát denne. Väčšina pacientov s

týmito abnormálnymi biochemickými nálezmi nemala nijaké príznaky. Výrazné zvýšenie hladín CK na viac ako 5-násobok ULN sa vyskytlo u veľmi malého počtu pacientov (0,3 až 1,0 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním fluvastatínom sú zatiaľ obmedzené. Nie je špecifická liečba predávkovania Lescolom XL. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má byť liečený symptomaticky a podľa potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia. Je potrebné monitorovať funkciu pečene a hladiny CK v sére.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory HMG-CoA-reduktázy, ATC kód: C10AA04

Fluvastatín, plne syntetická látka znižujúca cholesterol, je kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, ktorá zodpovedá za konverziu HMG-CoA na mevalonát, prekursor sterolov vrátane cholesterolu. Fluvastatín účinkuje hlavne v pečeni a je to predovšetkým racemát dvoch erytroenantiomérov, z ktorých jeden vykazuje farmakologickú aktivitu. Inhibícia biosyntézy cholesterolu znižuje obsah cholesterolu v bunkách pečene, čo stimuluje syntézu receptorov LDL a tým zvyšuje zachytávanie častíc LDL. Konečným výsledkom týchto mechanizmov je pokles koncentrácie cholesterolu v plazme.

Lescol XL znižuje celkový C, LDL-C, Apo B a triacylglyceroly a zvyšuje HDL-C u pacientov s hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou.

V 12 placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s hyperlipoproteinémiou typu IIa alebo IIb sa podával Lescol (kapsuly fluvastatínu) v monoterapii 1 621 pacientom v režimoch denných dávok 20 mg, 40 mg a 80 mg (40 mg dvakrát denne) počas najmenej 6 týždňov. Pri analýze po 24 týždňoch vyvolalo podávanie denných dávok 20 mg, 40 mg a 80 mg od dávky závislé zníženie celkového C, LDL-C, Apo B a triacylglycerolov a zvýšenie HDL-C (pozri Tabuľku 2).

Lescol XL (tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujúce 80 mg fluvastatínu) sa podával viac ako 800 pacientom v troch pilotných skúškaniach s 24-týždňovou aktívnou liečbou a porovnával sa s Lescolom (kapsuly fluvastatínu) 40 mg podávaným raz alebo dvakrát denne. Lescol XL, podávaný ako jednorazová denná dávka 80 mg, významne znížil celkový C, LDL-C, triacylglyceroly (TG) a Apo B (pozri Tabuľku 2).

Terapeutická odpoveď sa jednoznačne preukáže do dvoch týždňov a maximálna odpoveď sa dosiahne do štyroch týždňov. Po štyroch týždňoch liečby medián poklesu LDL-C bol 38 % a po 24 týždňoch (koncový ukazovateľ) bol medián poklesu LDL-C 35 %. Zároveň sa pozorovalo významné zvýšenie HDL-C.

Tabuľka 2 Medián percentuálnej zmeny lipidových parametrov od východiskovej hodnoty do 24. týždňa liečby
Štúdie kontrolované placebom (kapsuly obsahujúce 20 mg a 40 mg fluvastatínu)
a klinické skúšania kontrolované liečivom (Lescol XL)

Dávka	Celkový C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Všetci pacienti										
kapsuly fluvastatínu 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
kapsuly fluvastatínu 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
kapsuly fluvastatínu 40 mg dvakrát denne 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
Východisková hodnota TG ≥ 200 mg/dl										
kapsuly fluvastatínu 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
kapsuly fluvastatínu 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
kapsuly fluvastatínu 40 mg dvakrát denne 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 Údaje z 12 skúšaní kapsúl fluvastatínu 20 mg a 40 mg kontrolovaných placebom

² Údaje z troch kontrolovaných skúšaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL 80 mg trvajúcich 24-týždňov

V klinickom skúšaní Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) sa stanovil účinok fluvastatínu na aterosklerózu vencovitých tepien kvantitatívnou koronárnou angiografiou u pacientov oboch pohlaví (vo veku 35 až 75 rokov), ktorí mali ochorenie vencovitých tepien a východiskové hladiny LDL-C 3,0 až 4,9 mmol/l (115 až 190 mg/dl). V tejto randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií bolo 429 pacientov liečených buď fluvastatínom 40 mg/deň alebo placebom. Kvantitatívne koronárne angiogramy, ktoré sa vyhodnocovali pred začatím a po 2,5 roku liečby, boli vyhodnotiteľné u 340 zo 429 pacientov. Liečba fluvastatínom spomalila progresiu aterosklerotických lézií vencovitých tepien o 0,072 mm (interval spoľahlivosti 95 % pre rozdiely v liečbe od -0,1222 do -0,022 mm) počas 2,5 roka, stanovené ako zmena priemeru lúmenu v mieste najväčšieho zúženia (fluvastatín -0,028 mm oproti placebo -0,100 mm). Priama korelácia medzi angiografickými nálezmi a rizikom kardiovaskulárnych príhod sa nepreukázala.

V klinickom skúšaní Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) sa hodnotil účinok fluvastatínu na veľké nežiaduce srdcové príhody (major adverse cardiac events, MACE; t.j. srdcová smrť, nefatálny infarkt myokardu a koronárna revaskularizácia) u pacientov s ischemickou chorobou srdca, ktorí sa podrobili prvej úspešnej perkutánnej koronárnej intervencii. Do štúdie boli zaradení pacienti a pacientky (vo veku 18 až 80 rokov) s východiskovými hladinami celkového C v rozmedzí od 3,5 do 7,0 mmol/l (135 až 270 mg/dl).

V tomto randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fluvastatín (n = 844) podávaný v dávke 80 mg denne počas 4 rokov významne, o 22 % (p = 0,013), znížil riziko prvej MACE oproti placebo (n = 833). Primárny koncový ukazovateľ MACE sa vyskytol u 21,4 % pacientov liečených fluvastatínom oproti 26,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo (rozdiel absolútneho rizika: 5,2 %; IS 95 %: 1,1 až 9,3). Tieto priaznivé účinky boli zvlášť pozoruhodné u pacientov s diabetes mellitus a u pacientov s viacievnyim postihnutím.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou

Bezpečnosť a účinnosť Lescolu (kapsuly fluvastatínu) a Lescolu XL (tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujúce fluvastatín) u detských a dospievajúcich pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 9 až 16 rokov sa vyhodnotili v 2 otvorených nekontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich 2 roky. 114 pacientov (66 chlapcov a 48 dievčat) bolo liečených fluvastatínom, ktorý sa podával buď ako kapsuly fluvastatínu (20 mg/deň až 40 mg

dvakrát denne) alebo ako tablety s predĺženým uvoľňovaním Lescol XL 80 mg raz denne, v režime titrovania dávok založenom na odpovedi LDL-C.

Do prvej štúdie bolo zaradených 29 chlapcov pred pubertou vo veku 9 – 12 rokov, ktorí mali hladinu LDL-C > 90. percentil v ich veku, jedného rodiča s primárnou hypercholesterolémiou a buď predčasnú ischemickú chorobu srdca v rodinnej anamnéze, alebo šľachové xantómy. Priemerná východisková hodnota LDL-C bola 226 mg/dl, čo zodpovedá 5,8 mmol/l (rozmedzie: 137 – 354 mg/dl, čo zodpovedá 3,6 – 9,2 mmol/l). Všetci pacienti začali liečbu kapsulami fluvastatínu 20 mg denne, s úpravou dávky každých 6 týždňov na 40 mg denne, potom na 80 mg denne (40 mg dvakrát denne), aby sa dosiahla cieľová hodnota LDL-C 96,7 až 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l až 3,2 mmol/l).

Do druhej štúdie bolo zaradených 85 pacientov a pacientok vo veku 10 až 16 rokov, ktorí mali LDL-C > 190 mg/dl (čo zodpovedá 4,9 mmol/l) alebo LDL-C > 160 mg/dl (čo zodpovedá 4,1 mmol/l) a jeden alebo viac rizikových faktorov pre ischemickú chorobu srdca, alebo LDL-C > 160 mg/dl (čo zodpovedá 4,1 mmol/l) a preukázaný defekt receptora LDL. Priemerná východisková hodnota LDL-C bola 225 mg/dl, čo zodpovedá 5,8 mmol/l (rozmedzie: 148 – 343 mg/dl, čo zodpovedá 3,8 – 8,9 mmol/l). Všetci pacienti začali liečbu kapsulami fluvastatínu 20 mg denne, s úpravou dávky každých 6 týždňov na 40 mg denne, potom na 80 mg denne (Lescol XL 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním), aby sa dosiahla cieľová hodnota LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacientov bolo v puberte alebo po puberte (n = 69 s vyhodnotenou účinnosťou).

V prvej štúdií (u chlapcov pred pubertou) denné dávky 20 až 80 mg Lescolu znížili plazmatické hladiny celkového C o 21 % a LDL-C o 27 %. Priemerná dosiahnutá hodnota LDL-C bola 161 mg/dl, čo zodpovedá 4,2 mmol/l (rozmedzie: 74 – 336 mg/dl, čo zodpovedá 1,9 – 8,7 mmol/l). V druhej štúdií (u chlapcov a dievčat v puberte alebo po puberte) denné dávky 20 až 80 mg Lescolu znížili plazmatické hladiny celkového C o 22 % a LDL-C o 28 %. Priemerná dosiahnutá hodnota LDL-C bola 159 mg/dl, čo zodpovedá 4,1 mmol/l (rozmedzie: 90 – 295 mg/dl, čo zodpovedá 2,3 – 7,6 mmol/l).

U väčšiny pacientov v oboch štúdiách (83 % v prvej štúdií a 89 % v druhej štúdií) sa dávkovanie titrovalo na maximálnu dennú dávku 80 mg. V koncovom bode dosiahlo 26 až 30 % pacientov v oboch štúdiách plánovanú cieľovú hodnotu LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Fluvastatín sa absorbuje rýchlo a úplne (98 %) po perorálnom podaní roztoku dobrovoľníkom nalačno. Po perorálnom podaní Lescolu XL (tablety fluvastatínu s predĺženým uvoľňovaním) a v porovnaní s kapsulami je rýchlosť absorpcie fluvastatínu o takmer 60 % znížená, zatiaľ čo priemerný čas prítomnosti fluvastatínu v organizme sa predĺži približne o 4 hodiny. Pri podaní po jedle sa liečivo absorbuje pomalšie.

Distribúcia

Hlavným miestom účinku fluvastatínu je pečeň, ktorá je aj hlavným orgánom jeho metabolizácie. Absolútna biologická dostupnosť stanovená na základe systémových koncentrácií v krvi je 24 %. Zdanlivý distribučný objem (V_{z/f}) liečiva je 330 litrov. Viac ako 98 % cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy a táto väzba nie je ovplyvnená ani koncentráciou fluvastatínu, ani warfarínom, kyselinou salicylovou alebo glyburidom.

Biotransformácia

Fluvastatín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Najdôležitejšími zložkami cirkulujúcimi v krvi sú fluvastatín a farmakologicky neaktívny metabolit N-desizopropylpropiónová kyselina. Hydroxylované metabolity majú farmakologickú aktivitu, ale nedochádza k ich systémovej cirkulácii.

Biotransformácia fluvastatínu prebieha po viacerých alternatívnych dráhach voči cytochrómu P450 (CYP450), preto je metabolizmus fluvastatínu pomerne nezávislý od inhibície CYP450.

Fluvastatín inhiboval len metabolizmus látok, ktoré metabolizuje CYP2C9. Napriek potenciálu, ktorý teda existuje pre kompetitívnu interakciu medzi fluvastatínom a látkami, ktoré sú substrátmi CYP2C9, napr. diklofenak, fenytoín, tolbutamid a warfarín, klinické údaje naznačujú, že táto interakcia je nepravdepodobná.

Eliminácia

Po podaní ³H-fluvastatínu zdravým dobrovoľníkom sa asi 6 % rádioaktivity vylučovalo močom a 93 % stolicou, pričom na fluvastatín pripadli menej ako 2 % z celkovej vylúčenej rádioaktivity. Vypočítaný plazmatický klírens (CL/f) fluvastatínu u človeka je $1,8 \pm 0,8$ l/min. Rovnako koncentrácie v plazme nesvedčia o kumulácii fluvastatínu po podávaní 80 mg denne. Po perorálnom podaní Lescolu 40 mg je konečný polčas vylučovania fluvastatínu $2,3 \pm 0,9$ hodiny.

Charakteristika u pacientov

Plazmatické koncentrácie fluvastatínu sa nemenia v závislosti od veku a pohlavia v rámci celkovej populácie. Zvýšená odpoveď na liečbu sa však pozorovala u žien a u starších ľudí. Vzhľadom na to, že fluvastatín sa eliminuje prevažne žlčou a podlieha významnému predsystemovému metabolizmu, u pacientov s insuficienciou pečene je možná jeho kumulácia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti a dospievajúci s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou

Farmakokinetické údaje u detí nie sú dostupné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obvyklé štúdie vrátane farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, toxicity po opakovanom podávaní, karcinogenity a reprodukčnej toxicity neukázali iné riziká pre pacienta okrem tých, ktoré sa očakávajú vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku. V štúdiách toxicity sa identifikoval rad zmien, ktoré sú spoločné pre inhibítory HMG-CoA-reduktázy. Na základe klinických pozorovaní sa odporúčajú testy funkcie pečene (pozri časť 4.4). Ďalšie toxické príznaky pozorované u zvierat buď neboli významné pre použitie u ľudí, alebo sa vyskytovali pri expozíciách dostatočne vyšších, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Napriek teoretickým úvahám o úlohe cholesterolu pri vývine embrya štúdie na zvieratách nepoukazujú na embryotoxický a teratogénny potenciál fluvastatínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Lescol XL 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jadro:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
hydroxypropylcelulóza
hydrogenuhličitan draselný
povidón
stearát horečnatý

Obal:

hypromelóza
makrogol 8000
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Lescol XL 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním balené v HDPE fľašiach a v blistroch z Al/Al fólie: 3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Lescol XL 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lescol XL 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

HDPE fľaše:

Balenia po 28, 30, 50, 98 a 100 (2x50 alebo 1x100) tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Nemocničné balenia po 300 (15x20) a 600 (30x20) tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Blister z Al/Al fólie (so 7 alebo 14 tabletami s predĺženým uvoľňovaním):

Balenia po 7, 14, 28 (4x7 alebo 2x14), 28 (perforované blistre s jednotlivými dávkami), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 a 98 (14x7 alebo 7x14) tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Nemocničné balenia po 28, 56, 98 a 490 (jednotlivé dávky) tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ETHYX PHARMACEUTICALS

19 rue Duquesne

69 006 Lyon

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0154/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. mája 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. februára 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023