

Příloha č.3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls88031/2009, sukls88033/2009, sukls88035/2009 a přílohy ke sp.zn. sukls86407/2008, sukls86408/2008, sukls 86409/2008

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lescol 20 mg, tvrdé tobolky
Lescol 40 mg, tvrdé tobolky
Lescol XL, tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: fluvastatinum (jako fluvastatinum natrium)

Lescol 20 mg, 40 mg: Jedna tvrdá tobolka přípravku Lescol obsahuje 21,06 mg fluvastatinum natrium, což odpovídá 20 mg fluvastatinum nebo 42,12 mg fluvastatinum natrium, což odpovídá 40 mg fluvastatinum.

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

Pomocné látky viz bod. 6.1 Seznam pomocných látek.

3. LÉKOVÁ FORMA

Lescol 20 mg: Tvrdá tobolka.
Lescol 40 mg: Tvrdá tobolka.
Lescol XL: Tableta s prodlouženým uvolňováním

Popis přípravku

Lescol 20 mg: tvrdé želatinové tobolky se spodní částí béžovou, označenou XU 20 mg, vrchní částí hnědou, uvnitř téměř bílý až žlutý prášek.

Lescol 40 mg: tvrdé želatinové tobolky se spodní částí okrově žlutou, označenou XU 40 mg, vrchní částí hnědou, uvnitř téměř bílý až žlutý prášek.

Lescol XL: Žluté, kulaté lehce bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami. Tablety jsou označeny písmeny na jedné straně "LE" a na straně druhé "NVR".

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

Dospělí

Dyslipidemie

Před zahájením léčby přípravkem Lescol/LescolXL by měli pacienti dodržovat standardní nízkocholesteolovou dietu, ve které by měli pokračovat i během léčby.

Úvodní a udržovací dávka by měla 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, tj. jedna 20 mg tobolka večer. U pacientů, kterých je cílem snížit hladinu LDL cholesterolu o \geq 25%, je doporučenou počáteční dávkou 40 mg v jedné tobolce jednou denně večer. Dávka může být titrována až na 80 mg denně, podávaná jako jednotlivá dávka (jedna tableta Lescolu XL) v kteroukoli denní dobu, nebo jako jedna 40 mg tobolka podávaná dvakrát denně (jedna tobolka ráno a jedna večer).

Maximálního hypolipidemického účinku dané dávky je dosaženo během 4 týdnů. Úprava dávkování by se měla provádět ve 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 je účinný v monoterapii. Pokud je Lescol používán s cholestyraminem nebo jinými pryskyřicemi, tak by měl 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).

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Před zahájením léčby přípravky Lescol/Lescol XL u dětí a mladistvých ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií by měl pacient dodržovat standardní nízkocholesteolovou dietu a pokračovat v ní i během léčby.

Doporučená počáteční dávka je 20 mg, jedna tobolka Lescol 20 mg. Úprava dávky by měla být prováděna v 6-títýdenních intervalech. Dávky by měly být zvoleny individuálně podle výchozích hladin LDL cholesterolu a dle stanoveného cíle léčby. Maximální denní podaná dávka je 80 mg buď jako tobolka Lescolu 40 mg dvakrát denně nebo jako jedna tableta Lescol 80 mg jednou denně.

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

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

Porucha funkce ledvin

Lescol/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 or 30 ml/min), zahájení léčby těmito dávkami by mělo být prováděno s opatrností.

Porucha funkce jater

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

4.3 Kontraindikace

Lescol/Lescol XL je kontraindikován:

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku fluvastatin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- u pacientů 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

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, měla by být léčba ukončena. Ve velmi vzácných případech byl pozorován vývoj pravěpodobně polékové hepatitidy, která vymizela po přerušení léčby.

U pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo u osob se zvýšenou konzumací alkoholu léčených přípravky Lescol/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.

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 by měl být lékaři předepisován s opatrností u pacientů s predispozičními faktory pro rabdomyolýzu a její komplikace. Stanovení hladiny CK by mělo být provedeno před zahájením léčby fluvastatinem v následujících případech:

- Při poruchách funkce ledvin.
- Při hypotyreóze.
- Při osobní nebo rodinné anamnéze dědičných svalových onemocnění.
- Při svalové toxicitě během předchozího podávání statinu nebo fibrátu.
- Při abusu alkoholu.
- U starších pacientů (> 70 roků) je nutné zvážit stanovení CK z důvodu přítomnosti jiných predispozičních faktorů pro rabdomyolýzu.

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), mělo by být pro potvrzení výsledků jejich stanovení zopakováno během následujících 5 až 7 dnů. Jestliže jsou výchozí hladiny CK stále významně zvýšeny ($> 5x$ ULN), neměla by 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 imunosupresivy (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. Přípravky Lescol/Lescol XL by v kombinaci s výše uvedenými léky měly být podávány 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.

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

U pacientů mladších 18 let nebyla bezpečnost a účinnost léčby studována déle než dva roky. Údaje o fyzickém, intelektuálním a sexuální vývoji při dlouhodobém podávání nejsou dostupné. Dlouhodobá účinnost léčby přípravky Lescol/Lescol XL v dětství na snížení morbidit 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 by mělo 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.

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 mytoxická 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 byl Lescol XL tablety (80 mg fluvastatinu) podáván 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 (viz bod 4.4).

Lescol tobolky (40 mg fluvastatinu) a Lescol XL tablety (80 mg fluvastatinu) neměly žádný vliv na biologickou dostupnost cyklosporinu, pokud byly podávány 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) diabetu mellitu (NIDDM- non- inzulín –dependentního diabetu mellitu), 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) zvyšuje 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 (glyburidu) 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 fluvastatinem o 84% a maximální koncentrace o 44%. Ačkoli nebylo klinicky prokázáno, že by byl u pacientů, kterým byl před podáním fluvastatinu po dobu 4 dní podáván flukonazol, změněn bezpečnostní profil fluvastatinu, 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 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 erytromycinem 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.

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 Těhotenství a kojení

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/Lescol XL během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musejí užívat účinnou kontracepci.

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

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/Lescol XL je u kojících žen kontraindikován.

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 řazeny podle četnosti, nejčetnější první, a podle následující konvence: 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 ($< 1/10\ 000$), a to včetně jednotlivých případů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné:	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
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.
Cévní poruchy	
Velmi vzácné:	Vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Dyspepsie, bolesti břicha, nauzea
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné:	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Vzácné:	Poruchy přecitlivělosti například vyrážka a kopřivka
Velmi vzácné:	Ostatní kožní reakce (např. ekzém, dermatitida, bulózní exantém), otoky obličeje, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Vzácné:	Myalgie, svalová slabost, myopatie
Velmi vzácné:	Rabdomyolýza, myositida, reakce podobné lupus erythematoses

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s jinými statiny:

- Poruchy spánku zahrnující nespavost a noční můry
- Ztráta paměti
- Sexuální poruchy
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního onemocnění plic, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Bezpečnostní profil fluvastatinu u dětí a mladistvých 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 reductázy 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 Lescol tobolky 20 mg/den, u 1,5 -1,8% užívajících Lescol tobolky 40 mg/den, u 1,9% užívajících Lescol XLtablety 80 mg/den a u 2,7 až 4,9% pacientů užívajících Lescol tobolky 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%).

4.9 Předávkování

S předávkováním fluvastatinu jsou doposud jen omezené zkušenosti. Pro předávkování přípravky Lescol/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 snižují Lescol/Lescol XL celkový cholesterol, LDL cholesterol, Apo B a triglyceridy a zvyšují HDL cholesterol.

Ve dvanácti placebem kontrolovaných klinických studiích byl 1 621 pacientům s hypercholesterolemií typu IIa nebo IIb podáván samotný Lescol 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 podáván více než 800 pacientům. Délka aktivní léčby byla 24 týdnů a byl při ní porovnáván Lescol XL s přípravkem Lescol 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 (Lescol) 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										
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 dvakrát denně 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
Výchozí hodnota 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 dvakrát denně 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 pro Lescol z dvanácti placebem kontrolovaných klinických studií

² Údaje pro Lescol XL ze tří 24 týdenních 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 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 to 270 mg/dl).

V této randomizované, dvojitě slepé, 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.

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Bezpečnost a účinnost přípravků Lescol a Lescol XL u dětí a mladistvých 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 Lescol 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 přípravkem Lescol tobolky dávkou 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 to 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l to 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 přípravkem Lescol tobolky 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), 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 Lescolu 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 Lescolu 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 je ve srovnání s tobolkami Lescolu 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.

Vylučování

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 Lescolu 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 maldiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Farmakokinetické údaje u dětí nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

Lescol: Magnesium-stearát, mastek, hydrogenuhličitan sodný, mikrokrytalická celulóza, granulovaná mikrokrytalická celulóza, kukuřičný škrob, uhličitan vápenatý, želatina, žlutý a červený oxid železitý, oxid titaničitý.

Lescol XL: Mikrokrytalická celulóza, hypromelosa, hyprolosa, hydrogenuhličitan draselný, povidon, magnesium-stearát, potahová soustava OPADRY žlutá YS-1-6347G.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lescol: Uchovávejte při teplotě do 25°C. Tobolky by měly být do doby užití uchovávány v blistrech z důvodu ochrany před světlem a vlhkostí.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lescol:

Al/Al blistr, krabička.

28 tobolek po 20 mg.

28 tobolek po 40 mg.

Lescol XL:

AL/PA/ALU/PVC blistr, krabička

7, 28 a 98 tablet s prodlouženým uvolňováním .

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Lescol 20 mg : 31/1050/94-A/C
Lescol 40 mg : 31/1050/94-B/C
Lescol XL: 31/127/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Lescol: 19. 10. 1994 / 28.7.2010
Lescol XL: 21. 3. 2001 / 28.7.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.7.2010