

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FLUVASTAD XL, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg fluwastatyny (w postaci soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Żółta, okrągła, dwuwypukła tabletka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dyslipidemia

Leczenie osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną hiperlipidemią, jako uzupełnienie diety, w przypadku jeśli leczenie dietą i innymi metodami niefarmakologicznymi (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Wtórna profilaktyka u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych serca

Wtórna profilaktyka dużych epizodów wieńcowych u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych serca, po przeprowadzonej przezskórnej interwencji wieńcowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dyslipidemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Fluvastad XL pacjent powinien pozostawać na standardowej diecie zmniejszającej stężenie cholesterolu, którą należy kontynuować podczas stosowania produktu.

Dawka początkowa i podtrzymująca powinny być ustalone indywidualnie na podstawie wyjściowego stężenia LDL-C oraz docelowego celu leczenia.

Produkt FLUVASTAD XL, 80 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu **nie jest** odpowiedni do rozpoczynania leczenia, do tego celu właściwe są inne postaci farmaceutyczne i tabletki o innej mocy (20 mg i 40 mg).

Zalecane dawkowanie wynosi od 20 mg do 40 mg/ dobę. U pacjentów wymagających zmniejszenia stężenia LDL-C o 25%, można zastosować dawkę 20 mg, podawaną raz na dobę wieczorem.

U pacjentów wymagających zmniejszenia LDL-C o $\geq 25\%$, zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg, podawana raz na dobę wieczorem. Dawkę można zwiększać do 80 mg na dobę, i może ona być podawana raz na dobę o dowolnej porze dnia, lub można podawać 40 mg dwa razy na dobę (jedna dawka rano, a druga wieczorem).

Maksymalne działanie zmniejszające stężenie lipidów po podaniu dawki produktu jest osiągane w ciągu 4 tygodni.

Dostosowanie dawki należy dokonywać w odstępach co 4 tygodnie lub dłuższych.

Wtórna profilaktyka u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych serca

U pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych serca, po przeprowadzonej przezskórnej interwencji wieńcowej właściwa dawka dobową wynosi 80 mg.

Fluvastad XL jest skuteczny w monoterapii. Jeśli produkt leczniczy Fluvastad XL jest stosowany w leczeniu skojarzonym z cholestyraminą lub innymi żywicami, należy go podawać co najmniej 4 godziny po żywicy, w celu uniknięcia znaczących interakcji spowodowanych wiązaniem produktu z żywicą. Jeśli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego z fibratami lub niacyną, należy uważnie rozważyć korzyści i ryzyko takiego leczenia skojarzonego (stosowanie z fibratami lub niacyną, patrz punkt 4.5).

Populacja pediatryczna

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Przed rozpoczęciem leczenia u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w wieku 9 lat i starszych, pacjenci powinni pozostawać na standardowej diecie zmniejszającej stężenie cholesterolu, którą należy kontynuować podczas stosowania produktu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg. Dostosowanie dawki należy dokonywać w odstępach co 6 tygodni. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie wyjściowego stężenia LDL-C oraz docelowego celu leczenia. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg, podawana po 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg raz na dobę.

Nie badano u dzieci i młodzieży stosowania skojarzonego fluwastatyny z kwasem nikotynowym, cholestyraminą lub fibratami.

Fluwastatyna była badana tylko u dzieci w wieku 9 lat lub starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.

Zaburzenia czynności nerek

Fluwastatyna jest usuwana przez wątrobę, a mniej niż 6% podanej dawki jest wydalane z moczem. U pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością nerek farmakokinetyka fluwastatyny jest niezmieniona. W związku z powyższym, u tych pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki, niemniej jednak, ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem dawek >40 mg/dobę, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <0,5 ml/sec lub 30 ml/min) należy z ostrożnością rozpocząć podawanie takich dawek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Fluvastad XL jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w tej populacji.

Sposób podawania

Produkt Fluvastad XL można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku, a tabletkę należy połknąć w całości, popijając ją szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Fluvastad XL jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na fluwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

- podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów, u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, lub po zwiększeniu dawki, zaleca się wykonanie badań czynnościowych wątroby. W przypadku 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej powyżej górnej granicy normy i utrzymywania się takich wartości, należy przerwać leczenie. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zapalenie wątroby, prawdopodobnie związane z produktem leczniczym, które ustępowało po przerwaniu leczenia.

Należy zachować ostrożność, jeśli produkt Fluvastad XL jest podawany pacjentom z chorobami wątroby w wywiadzie lub nadużywającym alkoholu.

Mięśnie szkieletowe

Podczas stosowania fluwastatyny rzadko zgłaszano występowanie miopatii. Bardzo rzadko były zgłaszane zapalenie mięśni i rhabdomyoliza. U pacjentów z niewyjaśnionymi, rozsianymi bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem mięśni i (lub) znaczącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia miopatii, zapalenia mięśni lub rhabdomyolizy. W związku z powyższym, należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania niewyjaśnionych bólów mięśni, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza połączonych ze złym samopoczuciem lub gorączką.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Obecnie brak jest dowodów, aby konieczne było rutynowe monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej lub innego enzymu mięśniowego u pacjentów leczonych statynami bez objawów. Jeśli jest konieczne oznaczenie kinazy kreatynowej, nie należy tego wykonywać po wyczerpujących ćwiczeniach fizycznych, lub jeśli istnieje jakakolwiek prawdopodobna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ze względu na trudności w interpretacji wyników.

Przed leczeniem

Tak jak w przypadku innych statyn, lekarz powinien zalecać stosowanie fluwastatyny z ostrożnością u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rhabdomyolizy i jej powikłań. W następujących sytuacjach, przed rozpoczęciem leczenia fluwastatyną, należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- dziedziczne zaburzenia układu mięśniowego w wywiadzie osobistym lub w wywiadzie rodzinnym,
- wcześniej występujący toksyczny wpływ na mięśnie po leczeniu statynami lub fibratami,
- nadużywanie alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (wiek >70 lat), ze względu na obecność innych czynników sprzyjających wystąpieniu rhabdomyolizy.

W takich przypadkach należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia, wskazana jest także obserwacja kliniczna. Jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona przed rozpoczęciem leczenia (ponad 5 razy większa niż górna granica normy), należy powtórzyć badanie w ciągu następnych 5-ciu do 7 dni, w celu potwierdzenia wyników. Jeśli aktywność CK jest nadal znacząco zwiększona (ponad 5 razy większa niż górna granica normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Jeśli u pacjentów leczonych fluwastatyną wystąpią objawy ze strony mięśni, takie jak ból, osłabienie lub skurcze, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacznie zwiększona (ponad 5 razy większa niż górna granica normy (GGN)), należy przerwać leczenie.

Jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują dyskomfort w ciągu dnia, nawet jeśli aktywność CK jest zwiększona, ale mniejsza niż 5 x GGN, należy rozważyć przerwanie leczenia. Po ustąpieniu objawów i powrocie aktywności kinazy kreatynowej do normy można rozważyć ponowne zastosowanie fluwastatyny lub innej statyny w mniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.

Zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne (w tym cyklosporynę), fibraty, kwas nikotynowy lub erytromycynę jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA.

Pojedyncze przypadki miopatii zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podczas stosowania fluwastatyny w skojarzeniu z cyklosporyną lub kolchicyną. U pacjentów otrzymujących Fluvastad XL, takie leczenie skojarzone należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny, jako klasa leków, powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą prowadzić do wystąpienia hiperglikemii w stopniu, w którym odpowiednie jest formalne leczenie przeciwcukrzycowe. Jednakże, zmniejszenie ryzyka naczyniowego przeważa nad tym ryzykiem i dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statyną. U pacjentów z czynnikami ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować stan kliniczny i parametry biochemiczne, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Śródmiąższowa choroba płuc

W wyjątkowych przypadkach, podczas leczenia niektórymi statynami zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy choroby mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie statyną.

Populacja pediatryczna

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat przez okres dłuższy niż 2 lata. Brak danych dotyczących wpływu długotrwałym podawaniu produktu na dojrzewanie psychiczne, intelektualne i seksualnego. Nie ustalono skuteczności długoterminowego leczenia produktem Fluvastad XL u dzieci na zmniejszenie chorobowości i umieralności w okresie dorosłym (patrz punkt 5.1).

Fluwastatyna była badana tylko u dzieci z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w wieku 9 lat i starszych (szczegółowe informacje, patrz punkt 5.1). W przypadku dzieci przed okresem dojrzewania, ze względu na ograniczone doświadczenie w tej grupie wiekowej, przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia

Brak danych dotyczących stosowania fluwastatyny u pacjentów z bardzo rzadkim stanem zwanym homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje lekowe

Fibraty i niacyna

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny i bezafibratu, gemfibrozylu, cyprofibratu lub niacyny (kwasu nikotynowego) nie ma znaczącego klinicznie wpływu na biodostępność fluwastatyny lub innych leków zmniejszających stężenie lipidów. U pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z którąkolwiek z tych substancji, obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rhabdmiolizy, w związku z powyższym, należy rozważyć korzyści i ryzyko takiego leczenia skojarzonego i połączenie to należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Kolchicina

Podczas skojarzonego podawania z kolchiciną, w pojedynczych przypadkach obserwowano toksyczność mięśniową, w tym ból mięśni, osłabienie i rabdomiolizę. Należy rozważyć korzyści i ryzyko takiego leczenia skojarzonego i połączenie to należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Badania przeprowadzone u pacjentów po przeszczepieniu nerki wskazują, że biodostępność fluwastatyny (do 40 mg/dobę) u pacjentów leczonych cyklosporyną według stałego schematu podawania nie jest znacząco klinicznie zwiększona. Wyniki innego badania, podczas którego fluwastatynę podawano pacjentom po przeszczepieniu nerki (80 mg), leczonym cyklosporyną według stałego schematu podawania wykazały, że ekspozycja na fluwastatynę (AUC) oraz maksymalne stężenie (C_{max}) były zwiększone 2 razy, w porównaniu do historycznych danych u zdrowych osobników. Chociaż to zwiększenie stężeń fluwastatyny nie było znaczące klinicznie, takie połączenie należy stosować z ostrożnością. Podczas leczenia skojarzonego z cyklosporyną, leczenie początkowe i podtrzymujące należy prowadzić stosując najmniejszą możliwą dawkę.

Fluwastatyna w postaci kapsułek (40 mg) lub tabletek (80 mg) nie wpływała na biodostępność cyklosporyny podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny i cyklosporyny.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

U zdrowych ochotników stosowanie fluwastatyny i warfaryny (w jednorazowej dawce), w porównaniu do podawania samej warfaryny, nie wpływało niekorzystnie na stężenie warfaryny w osoczu i czas protrombinowy.

Jednakże, u pacjentów otrzymujących fluwastatynę w skojarzeniu z warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki krwawień i (lub) wydłużenia czasu protrombinowego. Podczas rozpoczynania leczenia fluwastatyną, przerywania leczenia lub zmiany dawki, u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny, zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego.

Ryfampicina

Podanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom, którym uprzednio podano ryfampicynę powodowało zmniejszenie biodostępności fluwastatyny o około 50%. Chociaż obecnie brak jest dowodów klinicznych, że skuteczność fluwastatyny w zmniejszaniu stężenia lipidów jest zmieniona, u pacjentów leczonych ryfampicyną przez długi czas (np. w leczeniu gruźlicy), należy zagwarantować właściwe dostosowanie dawki fluwastatyny w celu zapewnienia zadowalającego zmniejszenia stężenia lipidów.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów otrzymujących doustnie pochodne sulfonilomocznika (glibenklamid [gliburyd], tolbutamid) w leczeniu cukrzycy insulinozależnej (typu 2) (NIDDM, ang. Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus), dołączenie fluwastatyny nie powoduje znaczących klinicznie zmian w kontroli glikemii.

U pacjentów z NIDDM leczonych glibenklamidem (n=32), podanie fluwastatyny (40 mg dwa razy na dobę przez 14 dni) powodowało zwiększenie średniego C_{max} , AUC i $t_{1/2}$ glibenklamidu odpowiednio o około 50%, 69% i 121%. Glibenklamid (od 5 mg do 20 mg na dobę) powodował zwiększenie C_{max} i AUC fluwastatyny odpowiednio o 44% i 51%. W tym badaniu nie stwierdzono występowania zmian stężenia glukozy, insuliny i peptydu C. Jednakże, u pacjentów leczonych glibenklamidem (gliburydem) w skojarzeniu z fluwastatyną należy kontynuować właściwą obserwację, jeśli dawka fluwastatyny jest zwiększona do 80 mg na dobę.

Produkty wiążące kwasy żółciowe

Fluwastatynę należy podawać co najmniej po 4 godzinach od podania żywicy (np. cholestyraminy), w celu uniknięcia znaczących interakcji z powodu wiązania produktu leczniczego przez żywicę.

Flukonazol

Podanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom, którym uprzednio podano flukonazol (inhibitor CYP2C9) powodowało zwiększenie ekspozycji i maksymalnego stężenia fluwastatyny o około 84% i 44%. Chociaż brak dowodów klinicznych, aby profil bezpieczeństwa fluwastatyny u pacjentów leczonych wcześniej przez 4 dni flukonazolem był zmieniony, podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny i flukonazolu zaleca się ostrożność.

Antagoniści receptora histaminowego H2 i inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne podanie fluwastatyny i cymetydyny, ranitydyny lub omeprazolu powoduje zwiększenie biodostępności fluwastatyny, które jednak nie ma znaczenia klinicznego.

Fenytoina

Ogólnie, nasilenie zmian farmakokinetyki fenytoiny podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny jest względnie małe i nie ma znaczenia klinicznego. W związku z tym, podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny, rutynowa kontrola stężeń fenytoiny w osoczu jest wystarczająca.

Leki sercowo-naczyniowe

Podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny z propranololem, digoksyną, losartanem, amlodypiną lub inhibitorami ACE nie występują znaczące klinicznie interakcje. W oparciu o dane farmakokinetyczne, podczas skojarzonego podawania fluwastatyny i tych produktów nie jest wymagane monitorowanie lub dostosowanie dawki.

Itrakonazol i erytromycyna

Jednoczesne podanie fluwastatyny i silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A4, jak itrakonazol i erytromycyna, ma minimalny wpływ na biodostępność fluwastatyny. Biorąc pod uwagę minimalny udział tego enzymu w metabolizmie fluwastatyny, nie jest spodziewane, aby inne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, cyklosporyna) wpływały na biodostępność fluwastatyny.

Sok grejpfrutowy

Ponieważ nie występują interakcje pomiędzy fluwastatyną i innymi substratami CYP3A4, nie są spodziewane interakcje fluwastatyny z sokiem grejpfrutowym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania fluwastatyny podczas ciąży są niewystarczające.

Ponieważ inhibitory reduktazy HMG-CoA zmniejszają syntezę cholesterolu, a być może także innych biologicznie czynnych substancji pochodnych cholesterolu, mogą one powodować ciężkie uszkodzenie płodu podczas stosowania produktu u kobiet w ciąży. W związku z tym, stosowanie produktu Fluvastad XL jest przeciwwskazane podczas ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Jeśli podczas stosowania produktu Fluvastad XL kobieta zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie.

Laktacja

W oparciu o badania przedkliniczne wiadomo, można się spodziewać że fluwastatyna przenika do mleka u ludzi. Dane dotyczące wpływu na noworodka lub niemowlę są niewystarczające.

Produkt Fluvastad XL jest przeciwwskazany u kobiet karmiących dziecko piersią.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące zgłoszone działania niepożądane obejmują niewielkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe, bezsenność i ból głowy.

Działania niepożądane (Tabela 1) zostały sklasyfikowane pod względem częstości występowania, według następującego schematu: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Bardzo rzadko: parestezje, zaburzenia czucia, obniżone czucie, znane również jako powiązane z podstawowymi zaburzeniami hiperlipidemicznymi

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: dyspepsja, ból brzucha, nudności

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości jak wysypka, pokrzywka
Bardzo rzadko: inne reakcje skórne (np. wyprysk, zapalenie skóry, rumień pęcherzowy), obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: ból mięśni, osłabienie mięśni, miopatia
Bardzo rzadko: rhabdmioliza, zapalenie mięśni, reakcje toczniopodobne

W przypadku niektórych statyn zgłoszono następujące działania niepożądane:

- zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne,
- utratę pamięci,
- zaburzenia seksualne,
- depresję,

- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).
- cukrzycę: częstość występowania będzie zależała od tego, czy występują lub nie czynniki ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Populacja pediatryczna

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Profil bezpieczeństwa fluwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, badany w grupie 114 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat leczonych w dwóch otwartych, nieporównawczych badaniach klinicznych, był podobny do obserwowanego u osób dorosłych. W obu badaniach nie obserwowano wpływu na wzrost i dojrzewanie seksualne. Niemniej jednak, możliwości oceny jakiegokolwiek wpływu na te elementy były w tych badaniach bardzo małe.

Badania laboratoryjne

Podawanie inhibitorów HMG-CoA oraz innych produktów zmniejszających stężenie lipidów jest powiązane z nieprawidłowościami biochemicznymi dotyczącymi badań czynnościowych wątroby. Zbiorcza analiza wyników kontrolowanych badań klinicznych potwierdziła zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej o ponad 3 razy, niż wynosi górna granica normy u 0,2% pacjentów, którzy otrzymywali fluwastatynę w dawce 20 mg/dobę, od 1,5% do 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali fluwastatynę w dawce 40 mg/dobę, 1,9% pacjentów, którzy otrzymywali fluwastatynę w dawce 80 mg/dobę i od 2,7% do 4,9% pacjentów, którzy otrzymywali fluwastatynę dwa razy na dobę w dawce 40 mg. U większości pacjentów te nieprawidłowe wyniki biochemiczne były bezobjawowe. U bardzo małej liczby pacjentów (od 0,3% do 1,0%) wystąpiło znaczące zwiększenie aktywności CK, 5 razy większe niż górna granica normy.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania fluwastatyny jest dotychczas bardzo ograniczone. Nie ma swobodnego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Fluvastad XL. Jeśli dojdzie do przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i spomagające, zgodnie z objawami. Należy kontrolować badania czynnościowe wątroby oraz stężenie CK w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA
Kod ATC: C10A A04

Fluwastatyna, całkowicie syntetyczny preparat zmniejszający stężenie cholesterolu, jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, odpowiedzialnym za przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Fluwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, i jest mieszaniną racemiczną dwóch erytro enancjomerów, z których jeden jest czynny farmakologicznie. Zahamowanie biosyntezy cholesterolu zmniejsza zawartość cholesterolu w komórkach wątrobowych, co pobudza syntezę receptorów lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), na skutek czego zwiększa się wychwyt cząsteczek LDL. Ostatecznym wynikiem takiego mechanizmu jest zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu.

U pacjentów z hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, fluwastatyna powoduje zmniejszenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu-LDL, Apo B i triglicerydów oraz zwiększa stężenie cholesterolu-HDL.

W 12 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa lub IIB, fluwastatyna była stosowana w monoterapii u 1621 pacjentów, a dawkowanie dobowe wynosiło 20 mg, 40 mg i 80 mg (40 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej

6 tygodni. Analiza po 24 tygodniach wykazała, że dawki dobowe 20 mg, 40 mg i 80 mg powodują zależne od dawki zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu-LDL, Apo B i triglicerydów oraz zwiększenie stężenia cholesterolu-HDL (patrz Tabela 2).

W 3 podstawowych badaniach, fluwastatynę w dawce 80 mg podawano ponad 800 pacjentom przez 24 tygodnie, a grupa porównawcza otrzymywała fluwastatynę w dawce 40 mg. Po podaniu jednorazowej dawki dobowej 80 mg, fluwastatyna znacząco zmniejszała stężenia całkowitego cholesterolu (total-C), cholesterolu-LDL (LDL-C), triglicerydów (TG) i Apo B (patrz Tabela 2).

Odpowiedź terapeutyczna jest dobrze ustalona w ciągu 2 tygodni, a maksymalna odpowiedź występuje po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po czterech tygodniach leczenia, mediana zmniejszenia stężenia LDL-C wynosiła 38% a po 24 tygodniach (punkt końcowy) mediana zmniejszenia stężenia LDL-C wynosiła 35%. Obserwowano również znaczące zwiększenie cholesterolu HDL.

Tabela 2 Średnia zmiana procentowa parametrów lipidowych od wartości wyjściowej do wartości w 24 tygodniu, badanie kliniczne kontrolowane placebo (fluwastatyna w postaci kapsułek) z aktywną kontrolą (fluwastatyna o przedłużonym uwalnianiu)

Total-C			TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
Dawka	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Wszyscy pacjenci										
fluwastatyna 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
fluwastatyna 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
fluwastatyna 40 mg dwa razy na dobę ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
fluwastatyna o przedłużonym uwalnianiu 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Wyjściowe stężenie TG ≥ 200 mg/dl										
fluwastatyna 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
fluwastatyna 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
fluwastatyna 40 mg dwa razy na dobę ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
fluwastatyna o przedłużonym uwalnianiu 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Dane dotyczące fluwastatyny z 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo

² Dane dotyczące fluwastatyny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 80 mg z trzech kontrolowanych badań trwających 24-tygodnie

W badaniu Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), oceniano działanie fluwastatyny na miażdżycę naczyń wieńcowych za pomocą ilościowej angiografii naczyń wieńcowych u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (wiek 35–75 lat) z chorobą naczyń wieńcowych i łagodną do umiarkowanej hipercholesterolemią (wyjściowe stężenie cholesterolu LDL-C 115 – 190 mg/dl). W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym, 429 pacjentów leczono fluwastatyną w dawce 40 mg na dobę lub placebo. Jakościową angiografię naczyń wieńcowych oceniano wyjściowo oraz po 2,5 latach leczenia u 340 z 429 pacjentów. Fluwastatyna znacząco spowolniała progresję miażdżycy naczyń wieńcowych w przypadku pierwotnej

hipercholesterolemii i zmian wielkości 0,07 mm (przedział ufności 95% przy różnicy w zastosowanym leczeniu od -0,1222 do -0,022), mierzonych przez 2,5 roku jako zmiana najmniejszej średnicy naczynia (fluwastatyna -0,028 mm wobec placebo -0,100 mm). Nie wykazano bezpośredniej korelacji pomiędzy wynikami angiografii i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badaniu Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), oceniano wpływ fluwastatyny na istotne niepożądane działania sercowe (MACE: śmierć sercowa, zawał serca nie zakończony zgonem i rewaskularyzacja naczyń wieńcowych), u pacjentów z chorobą wieńcową serca, u których po raz pierwszy przeprowadzono skuteczny, przezskórny zabieg naczyń wieńcowych. Badanie obejmowało mężczyzn i kobiety (wiek 18-80 lat) z wyjściowym stężeniem całkowitego cholesterolu w zakresie od 3,5 do 7,0 mmol/l (od 135 do 270 mg/dl). W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym fluwastatyna (n=844) w dawce 80 mg na dobę była podawana przez 4 lata i w porównaniu do placebo (n=833) znacząco zmniejszała ryzyko pierwszego sercowego działania niepożądanego (MACE) o 22% (p=0,013). Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE występował u 21,4% pacjentów leczonych fluwastatyną, wobec 26,7% u pacjentów, którzy otrzymywali placebo (bezwzględna różnica ryzyka: 5,2%; CI 95%: 1,1 do 9,3). Te korzystne działania były notowane głównie u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z chorobą obejmującą wiele naczyń.

Populacja pediatryczna

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność standardowej postaci farmaceutycznej fluwastatyny oraz fluwastatyny o przedłużonym uwalnianiu badano u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w 2 otwartych, niekontrolowanych badaniach klinicznych, które trwały 2 lata. 114 pacjentów (66 chłopców i 48 dziewcząt) było leczonych fluwastatyną podawaną w postaci kapsułek (od 20 mg /dobę do 40 mg dwa razy na dobę) lub fluwastatyną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawaną raz na dobę, a schemat zwiększania dawki był oparty o parametr odpowiedzi, którym było stężenie cholesterolu-LDL.

Do pierwszego badania włączono 29 chłopców przed okresem dojrzewania w wieku od 9 do 12 lat, u których stężenie cholesterolu-LDL znajdowało się >90 percentyla dla wieku i jedno z rodziców miało pierwotną hipercholesterolemię lub jeden z następujących czynników: przedwcześnie występującą chorobę niedokrwinną serca lub kępki żółte na ścięgnie. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu-LDL wynosiło 226 mg/dl co odpowiada 5,8 mmol/l (zakres: 137-354 mg/dl, co odpowiada 3,6-9,2 mmol/l). U wszystkich pacjentów leczenie rozpoczęto fluwastatyną w kapsułkach w dawce 20 mg/dobę, dostosowując dawkę co 6 tygodni do 40 mg/dobę, a następnie do 80 mg/dobę (40 mg dwa razy na dobę), tak aby osiągnąć docelową wartość stężenia cholesterolu-LDL od 96,7 do 123,7 mg/dl (od 2,5 mmol/l do 3,2 mmol/l).

Do drugiego badania włączono 85 pacjentów płci męskiej i żeńskiej w wieku od 10 do 16 lat, u których stężenie cholesterolu-LDL wynosiło >190 mg/dl (co odpowiada 4,9 mmol/l) lub u których stężenie cholesterolu-LDL wynosiło >160 mg/dl (co odpowiada 4,1 mmol/l) i występował jeden lub więcej czynników ryzyka choroby naczyń wieńcowych, lub stężenie cholesterolu-LDL wynosiło >160 mg/dl (co odpowiada 4,1 mmol/l) i występowało ewidentne uszkodzenie receptora LDL-C. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu-LDL wynosiło 225 mg/dl co odpowiada 5,8 mmol/l (zakres: 148-434 mg/dl, co odpowiada 3,8-8,9 mmol/l). U wszystkich pacjentów leczenie rozpoczęto fluwastatyną w kapsułkach w dawce 20 mg/dobę, dostosowując dawkę co 6 tygodni do 40 mg/dobę, a następnie do 80 mg/dobę (fluwastatyna w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu), tak aby osiągnąć docelową wartość stężenia cholesterolu-LDL <130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacjentów było w wieku dojrzewania lub po okresie dojrzewania (u n=69 oceniono skuteczność leczenia).

W pierwszym badaniu (u chłopców przed okresem dojrzewania), fluwastatyna w dawce od 20 do 80 mg na dobę powodowała zmniejszenie w osoczu całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL odpowiednio o 21% i 27%. Średnia osiągnięta wartość LDL-C wynosiła 161 mg/dl co odpowiada 4,2 mmol/l (zakres: 74-336 mg/dl, co odpowiada 1,9-8,7 mmol/l). W drugim badaniu (dziewczyny i chłopcy w lub po okresie dojrzewania) fluwastatyna podawana w dawce od 20 do 80 mg na dobę powodowała zmniejszenie w osoczu całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL odpowiednio o 22%

i 28%. Średnia osiągnięta wartość LDL-C wynosiła 159 mg/dl co odpowiada 4,1 mmol/l (zakres: 90 - 295 mg/dl, co odpowiada 2,3 - 7,6 mmol/l).

W obu badaniach u większości pacjentów (83% w pierwszym i 89% w drugim badaniu) dawkę zwiększono do maksymalnej dawki dobowej, która wynosi 80 mg. W punkcie końcowym, w obu badaniach od 26 do 30% pacjentów osiągnięto docelową wartość stężenia cholesterolu-LDL, które wynosiło <130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników na czczo fluwastatyna wchłania się szybko i całkowicie (98%). Po doustnym podaniu fluwastatyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do zwykłych kapsułek, szybkość wchłaniania fluwastatyny jest wolniejsza o prawie 60%, podczas gdy czas przebywania fluwastatyny w przewodzie pokarmowym jest zwiększony do około 4 godzin. Szybkość wchłaniania produktu po podaniu po posiłku jest zmniejszona.

Dystrybucja

Fluwastatyna wywiera działanie głównie w wątrobie, która jest również głównym narządem metabolizującym produkt. Bezwzględna biodostępność oceniona na podstawie stężenia układowego wynosi 24%. Pozorna objętość dystrybucji (V_d) produktu wynosi 330 l. Ponad 98% produktu krążącego we krwi jest wiązana z białkami osocza, a na to wiązanie nie ma wpływu stężenie fluwastatyny, warfaryny, kwasu salicylowego lub gliburydu.

Biotransformacja

Fluwastatyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Główne składniki znajdujące się w krwi to fluwastatyna i jej nieczynny farmakologicznie metabolit – kwas N-deizopropylpropionowy. Metabolity hydroksylowane mają działanie farmakologiczne, ale nie znajdują się w krążeniu ogólnym. Jest wiele alternatywnych szlaków metabolicznych biotransformacji fluwastatyny przez cytochrom P450 (CYP450), tak więc metabolizm fluwastatyny jest względnie niewrażliwy na zahamowanie CYP450.

Fluwastatyna hamowała wyłącznie metabolizm substancji metabolizowanych przez CYP2C9. Chociaż istnieje potencjalna możliwość interakcji kompetytywnych pomiędzy fluwastatyną i substancjami które są substratami CYP2C9, jak dikofenak, fenytoina, tobutamid i warfaryna, dane kliniczne wskazują, że taka interakcja jest mało prawdopodobna.

Eliminacja

Po podaniu ^3H -fluwastatyny u zdrowych ochotników, około 6% radioaktywności jest wydalone z moczem i 93% z kałem, przy czym fluwastatyna stanowi mniej niż 2% całkowitej wydalonej radioaktywności. Klirens osoczowy (CL_f) fluwastatyny u ludzi wynosi $1,8 \pm 0,8$ l/min. Stężenie w stanie stacjonarnym nie wykazuje cech kumulacji fluwastatyny po podaniu dawki 80 mg na dobę. Po podaniu doustnym 40 mg fluwastatyny, końcowy okres półtrwania fluwastatyny wynosi $2,3 \pm 0,9$ godzin.

Charakterystyka grup pacjentów

Stężenie fluwastatyny w osoczu, w ogólnej populacji nie jest zależne zarówno od wieku jak i od płci. Niemniej jednak, nasiloną odpowiedź na leczenie obserwowano u kobiet ora u osób w podeszłym wieku. Fluwastatyna jest wydalana głównie przez drogi żółciowe i podlega znaczącemu metabolizmowi przedukładowemu, w związku z tym istnieje potencjalna możliwość kumulacji leku u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Brak danych farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza działaniem wynikającym z farmakologicznego mechanizmu działania. Badania toksyczności wykazały różnorodne zmiany, które zwykle występują podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. W oparciu o obserwacje kliniczne zwrócono uwagę na badania czynnościowe wątroby (patrz punkt 4.4). Inne działania toksyczne obserwowane u zwierząt nie miały znaczenia klinicznego dla ludzi lub występowały po ekspozycji znacząco większej niż maksymalna ekspozycja u ludzi, co sugeruje małe znaczenie podczas stosowania klinicznego. Poza teoretycznymi rozważaniami dotyczącymi roli cholesterolu podczas rozwoju płodu, wyniki badań przedklinicznych nie sugerują embriotoksycznego i teratogennego potencjału fluwastatyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksyetyloceluloza
Mannitol
Magnezu sterynian

Otoczka:

Hypromeloza 50
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry: przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Alu/PVC-Alu).

Wielkość opakowań: 7, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 i 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Stada Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 15445

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.04.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.07.2012.