

Lescol[®] / Лескол

caps. 40 mg

INN: Fluvastatin

Кратка характеристика на продукта

Автор: Céline Clauss

Статус на документа: Окончателен

Дата: 08.07.2005

Брой страници: 14



1. Търговско име на лекарствения продукт

LESCOL® / ЛЕСКОЛ, желатинови капсули

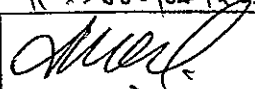
2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: [R*,S*- (E)]-(±) -7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate (fluvastatin sodium)

Всяка капсула LESCOL® съдържа 42.12 mg флувастатин натрий, еквивалентни на 40 mg флувастатин - свободна киселина.

3. Лекарствена форма

Капсули за перорално приложение

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-1996/01.12.05	
686/22.11.05	

4. Клинични данни

4.1. Показания

LESCOL® е показан като добавка към диетата с цел редукция на повишените стойности на общия холестерол (total-C), холестерола с ниска плътност (LDL-C), аполипопротеин В (apo B) и триглицеридите (TG) и с цел повишаване на стойности на холестерола с висока плътност (HDL-C) при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (тип по Фредриксон IIa и IIb).

LESCOL® е показан и за забавяне прогресията на коронарната атеросклероза при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително леки форми, и при исхемична болест на сърцето.

LESCOL® е показан за вторична превенция на сериозни нежелани сърдечносъдови събития (сърдечна смърт, нефатален инфаркт на миокарда и коронарна реваскуларизация) при пациенти с коронарна болест на сърцето след транскатетърна терапия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка при възрастни

Преди да се пристъпи към лечение с LESCOL® пациентът трябва да бъде подложен на стандартна холестерол-понижаваща диета. Диетата трябва да се спазва и в хода на лечението.

Препоръчителната начална доза е 40 mg (една капсула LESCOL® 40 mg) веднъж дневно или 80 mg (1 табл. Lescol XL 80 mg или 2 капсули Lescol 40 mg). Началната дозировка трябва да се определи индивидуално, според изходното ниво на LDL-C, за да се постигне желаната цел на лечението.

При пациенти с коронарна болест на сърцето след транскатетърна терапия, необходимата доза е 80 mg дневно.

LESCOL® може да се приема вечер или преди лягане без оглед на храненето. Капсулите да се поглъщат цели с чаша вода. Максималният липидопонижаващ ефект на дозата се постига в рамките на 4 седмици. Дозите трябва да се определят според



отговора на пациента и може да се променят през интервали от 4 седмици или повече. Терапевтичната ефективност се запазва при продължително приложение.

LESCOL[®] е ефикасен като монотерапия. Съществуват данни, подкрепящи ефективността и безопасността на fluvastatin в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати. (Виж раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Fluvastatin се елиминира през черния дроб, като по-малко от 6% от приетата доза се екскретира в урината. Фармакокинетиката на fluvastatin остава непроменена при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. Следователно не се налага адаптиране на дозата при тези пациенти.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

LESCOL[®] е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или персистиращо повишение на серумните трансаминази с неизяснен произход. (Виж раздел 4.3. Противопоказания и раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Пациенти в напреднала възраст и подрастващи

В хода на клинични проучвания с LESCOL[®], ефикасността и безопасността са демонстрирани в групи, както над, така и под 65-годишна възраст. В групата над 65-годишна възраст отговорът към лечението е засилен и няма данни за намалена поносимост. Следователно не се налага да се променя дозата на база на възрастта.

Поради липсата на клиничен опит от приложението на LESCOL[®] при индивиди на възраст под 18 години, лекарственият продукт не може да бъде препоръчван при тези пациенти.

4.3. Противопоказания

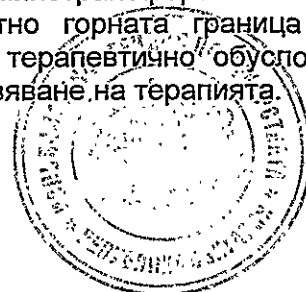
LESCOL[®] е противопоказан:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към fluvastatin или към което и да е от помощните вещества.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване или персистиращи повишени стойности на серумните трансаминази с неизяснен произход.
- По време на бременност и кърмене (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Чернодробна функция

Както и при други липидопонижаващи лекарства, се препоръчва изследване на чернодробната функция преди започване на лечението и периодически по време на терапията при всички пациенти. Терапията трябва да се преустанови, ако възникне стабилно повишение на стойностите на аспартат-аминотрансферазата или аланинаминотрансферазата, което да надхвърля трикратно горната граница на нормата. В много редки случаи се установява възможно терапевтично обусловен хепатит, който претърпява обратно развитие след преустановяване на терапията.



Необходимо е особено внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или прием на големи количества алкохол.

Скелетна мускулатура

В редки случаи се докладва миопатия при употреба на fluvastatin, много рядко са докладвани миозит и рабдомиолиза. При пациенти с необясними дифузни миалгии, мускулна чувствителност или слабост и/или отчетливо повишение на креатин киназата (СК), трябва да се има предвид миопатия, миозит или рабдомиолиза. Поради тази причина, пациентите трябва да са информирани, че е необходимо веднага да съобщават за поява на необясними мускулни болки, мускулна чувствителност и мускулна слабост, особено ако се съпровождат с общо неразположение и повишена температура.

Измерване на креатин киназата (СК)

По настоящем няма данни за необходимост от рутинно мониториране на общата плазмена креатин киназа или на нивата на други мускулни ензими при асимптоматични пациенти, лекувани със статини. Ако е необходимо измерване на креатин киназата, това не трябва да се извършва след тежки физически упражнения или в присъствие на други фактори, които биха могли да затруднят оценката на резултата.

Преди започване на лечението:

Както при другите статини, лекуващият лекар трябва да предписва fluvastatin с повишено внимание при наличие на предразположение към рабдомиолиза и нейните усложнения. В следните ситуации е необходимо да се направи измерване на креатин киназата преди започване на лечението:

- бърбечно нарушение
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- анамнеза за мускулна токсичност при употреба на статин или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- при пациенти в напреднала възраст (над 70 години), трябва да се вземе под внимание необходимостта от измерване при наличие на други фактори предразполагащи към рабдомиолиза.

При тези случаи, рискът от лечението трябва да се разгледа във връзка с възможните ползи и се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходните нива на креатинкиназата са значително повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), нивата трябва да се измерят отново след 5-7 дни за потвърждение на резултата. Ако нивата са все още значително повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), не трябва да се инициира лечение.

По време на лечението:

Ако при пациенти, лекувани с fluvastatin възникнат мускулни симптоми като болка, слабост или крампи е необходимо да се измерят стойностите на креатинкиназата. Ако се установи значително увеличение на стойностите (> 5 пъти горна граница на нормата), терапията трябва да се преустанови.

Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и стойностите на креатинкиназата да са завишени ≤ 5 пъти горната граница на нормата, трябва да се има предвид преустановяване на терапията.



В случай, че симптомите отшумят и стойностите на креатинкиназата се възвърнат в нормални граници, може да се има предвид повторно инициране на лечение с fluvastatin или друг статин в най-ниската доза и под строго наблюдение.

Публикувани са данни за повишен риск от поява на миопатия при пациенти, едновременно приемащи имunosупресивни лекарствени продукти (вкл. циклоспорин), фибрати, никотинова киселина или еритромицин заедно с други на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. При клинични проучвания не е установено, обаче, развитие на миопатия при комбинирана терапия с fluvastatin и никотинова киселина, фибрати или циклоспорин. Отделни случаи на миопатия са били докладвани при постмаркетинговите проучвания, при едновременната употреба на fluvastatin с циклоспорин. LESCOL® може да се прилага с подобна адювантна терапия, но с повишено внимание. (Виж раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма данни за използване на fluvastatin при пациенти с рядкото заболяване известно като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Взаимодействие с храна

Няма съществени различия в липидопонижаващия ефект на fluvastatin при прием с вечерното хранене или 4 часа по-късно. Поради липсата на взаимодействие на fluvastatin с други субстрати на CYP 3A4, не се очаква той да реагира със сок от грейпфрут.

Лекарствени взаимодействия

Влияние на други лекарства върху fluvastatin

Производни на фибриновата киселина (фибрати) и ниацин (никотинова киселина)

Едновременното прилагане на fluvastatin с бензафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат или ниацин (никотинова киселина) няма клинично зависим ефект върху бионаличността на fluvastatin или другото липидопонижаващо лекарство. Но поради факта, че се наблюдава повишен риск от миопатия при пациенти приемащи други HMG-CoA редуктазни инхибитори с тези продукти, комбинациите трябва да се използват с внимание (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Итраконазол и еритромицин

Едновременното прилагане на fluvastatin с мощните инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 итраконазол и еритромицин има минимален ефект върху бионаличността на fluvastatin. Имайки предвид минималното включване на този ензим в метаболизма на fluvastatin, не се очаква други инхибитори на CYP 3A4 (като кетоконазол, циклоспорин) да повлияват бионаличността му.

Fluconazole

Прилагането на fluvastatin на здрави доброволци, предварително лекувани с fluconazole (CYP 2C9 инхибитор), води до повишаване на експозицията и пиковата концентрация на fluvastatin с около 84% и 44%. Въпреки че няма клинични



доказателства, че безопасността на fluvastatin се е променила, при пациентите предварително лекувани 4 дни с fluconazole, трябва да се внимава при едновременната употреба на двете лекарства.

Циклоспорин

Изследвания при бъбречно-трансплантирани пациенти показват, че бионаличността на fluvastatin (до 40 mg/ден) не се повишава в клинично-значима степен при пациенти с постоянен режим на циклоспорин.

Секвестранти на жлъчните киселини

Fluvastatin трябва да се прилага поне 4 часа след холестеролпонижаващи смоли (напр. холестирамин), за да се предотврати значителното взаимодействие, вследствие свързване на лекарството със смолата

Рифампицин (рифампин)

При приложение на fluvastatin при здрави доброволци, предварително лекувани с рифампицин (рифампин), бионаличността на fluvastatin намалява с около 50%. Въпреки, че досега няма клинични данни, че ефикасността на fluvastatin върху понижаването на липидните нива се променя, при пациенти, подложени на продължителна терапия с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза), може да се препоръча съответна промяна на дозата fluvastatin, за да се осигури на задоволителна редукция на липидните нива.

Хистамин H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Едновременното приложение на fluvastatin с циметидин, ранитидин или омепразол повишава бионаличността на fluvastatin, която все пак няма клинично значение. Въпреки че не са проведени допълнителни изследвания, е малко вероятно други H₂-рецепторни антагонисти/инхибитори на протонната помпа да повлияват бионаличността на fluvastatin.

Фенитоин

Минималният ефект на фенитоина върху кинетиката на fluvastatin показва, че не е необходимо коригиране на дозата fluvastatin, която се употребява едновременно с фенитоин.

Лекарства за сърдечносъдови заболявания

Не настъпват клинично-значими фармакокинетични взаимодействия, когато fluvastatin се употребява едновременно с пропранолол, дигоксин, лосартан или амлодипин. Имайки предвид фармакокинетичните данни не се налага коригиране на дозата или мониторинг, когато fluvastatin се прилага едновременно с тези лекарствени продукти.

Влияние на fluvastatin върху други лекарства

Циклоспорин

И двата продукта Lescol IR (40 mg fluvastatin) и Lescol XL (80 mg fluvastatin) нямат ефект върху бионаличността на циклоспорин, когато се прилагат едновременно.

Общата изразеност на промените във фармакокинетиката на фенитоин при едновременното прилагане на fluvastatin, е относително малка и без клинично значение. Следователно рутинен мониторинг на плазмените нива на фенитоина е достатъчен при едновременното прилагане с fluvastatin.

Варфарин и други кумаринови производни



При здрави доброволци едновременното приложение на fluvastatin и варфарин (еднократна доза) не повлиява неблагоприятно плазмените нива и протромбиновото време в сравнение със самостоятелното приложение на варфарин. Все пак се съобщава за изолирани случаи на кръвоизливи и/или увеличаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с fluvastatin в комбинация с варфарин. Препоръчва се да се мониторира протромбиновото време, когато се започва или се преустановява лечение с fluvastatin, или се променя дозата му при пациенти, получаващи варфарин или други кумаринови производни.

Перорални противодиабетни лекарства

При пациенти, получаващи перорално сулфанилурейнои производни (глибенкламид [глибурид], толбутамид) за лечение на инсулин-независим диабет (тип 2), прибавянето на fluvastatin не води до клинично-значими промени в гликемичния контрол.

4.6. Бременност и кърмене

(виж раздел 4.3 Противопоказания)

Бременност

HMG-CoA-редуктазните инхибитори понижават синтезата на холестерола, а вероятно и на други биологично активни вещества, производни на холестерол. Следователно, тези лекарства може да причинят увреждане на плода, ако се прилагат при бременни. LESCOL® е противопоказан при бременност. Жени с фертилни функции, трябва да прилагат контрацепция. Ако в хода на лечение с fluvastatin пациентката забременее, приемът на лекарството трябва да се преустанови.

Кърмене

LESCOL® е противопоказан при кърмещи майки.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за въздействие на fluvastatin върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по намаляваща честота, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); включително изолираните доклади. В рамките на всяка група, нежеланите реакции са подредени по намаляваща важност.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са леки стомашно-чревни симптоми, безсъние и главоболие.

Нарушения на кръв и лимфна система

Много редки: тромбоцитопения

Психични нарушения

Чести: безсъние



Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Много редки: парестезии, дисестезии, хипоестезии, за които е известно, че са свързани с подлежащите хиперлипидемични нарушения.

Съдови нарушения

Много редки: васкулит

Нарушения на стомашно-чревен тракт

Чести: диспепсия, коремна болка, гадене

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: хепатит

Нарушения на кожа и подкожна тъкан

Редки: реакции на свръхчувствителност като обрив, уртикария.

Много редки: други кожни реакции (напр. екзема, дерматит, булозна екзантема), едем на лицето, ангиоедем.

Нарушения на скелетно-мускулната система и съединителната тъкан

Редки: миалгия, мускулна слабост, миопатия.

Много редки: миозит, рабдомиолиза, лупус еритематодес -подобни реакции.

Лабораторни находки

Биохимични отклонения на чернодробната функция са свързани с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и други липидопонижаващи продукти. В малък брой пациенти е потвърдено повишаване нивата на трансаминазите повече от три пъти спрямо горната граница на нормата при малък брой пациенти (1 – 2%).

При много малък брой пациенти (0.3 – 1.0%) са докладвани отчетливи повишения на креатин киназата повече от 5 пъти над горна граница на нормата.

4.9. Предозиране

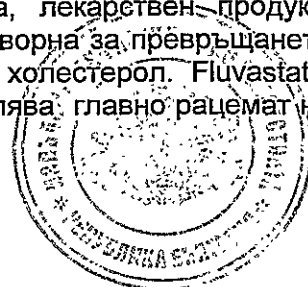
В хода на плацебо-контролирано проучване, включващо 40 пациента с хиперхолестеролемия, при дози до 320 mg/дневно (n=7 за всяка дозова група), приложени като LESCOL[®] XL таблетки от 80 mg в продължение на повече от 2 седмици, се понасят добре. Не може да се направят конкретни препоръки по отношение на лечението на предозиране. При предозиране, да се предприеме симптоматично лечение и общи поддържащи мерки според необходимостта.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-Co редуктазни инхибитори (АТС код C10A A04).

Fluvastatin е напълно синтетичен, понижаващ холестерола, лекарствен продукт, конкурентен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA в мевалонат, прекурсор на стеролите, вкл. и холестерол. Fluvastatin осъществява основното си действие в черния дроб. Представлява главно рацемат на



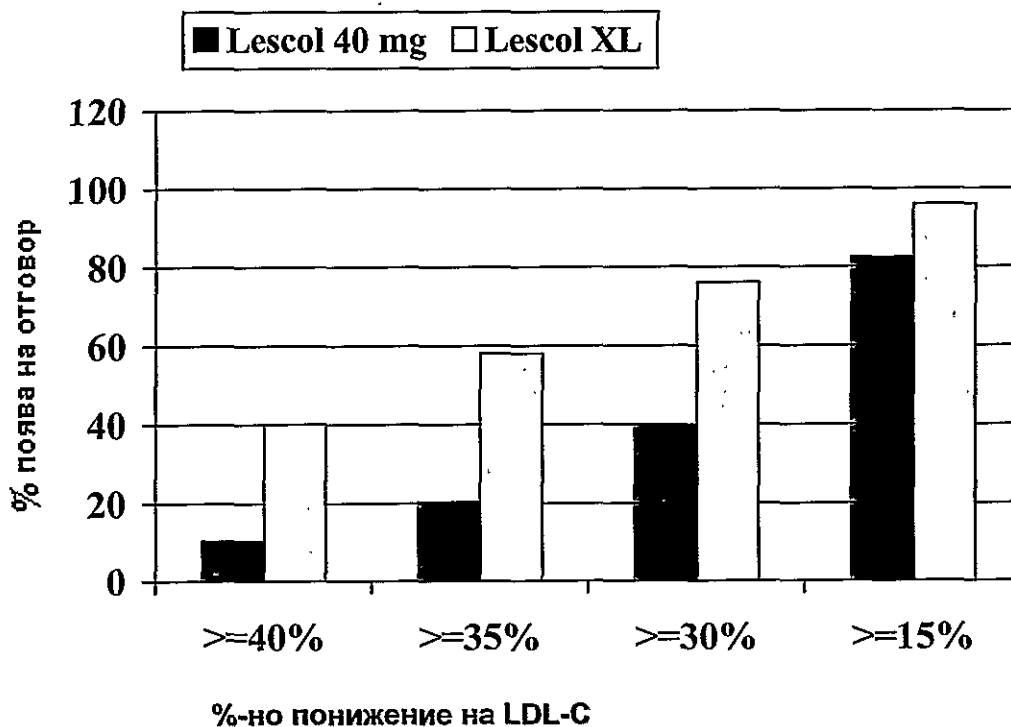
два еритроенантиомера, единият от които притежава фармакологичната активност. Потискането на холестероловия биосинтез намалява холестерола в чернодробните клетки, което стимулира синтеза на рецептори за липопротеини с ниска плътност (LDL) и съответно повишава свързването на LDL-частиците. Краен резултат от този процес е понижаването на плазмената концентрация на холестерола.

LESCOL® намалява общия холестерол (total-C), LDL-холестерола, аполипопротеин В (apo-B) и триглицеридите (TG) и повишава HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Терапевтичен отговор се проявява напълно за две седмици, а максимален отговор се достига за 4 седмици и се запазва по времето на дългосрочната терапия.

В три мултицентрови, двойно слепи, активно контролирани проучвания, проведени при близо 1700 пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия се сравнява LESCOL® XL с LESCOL® 40 mg, даван два пъти дневно или веднъж преди лягане в продължение на 24 седмици.

Степените на отговор за времето, когато е достигнат максимален терапевтичен отговор са илюстрирани на Фиг. 1 за LESCOL® 40 mg (средно понижение на LDL-C е 26 %) и за LESCOL® XL (средното понижение на LDL-C е 36%).

Фиг. 1: Поява на отговор по категории на %-но понижение на LDL-C на 4-тата седмица
(Резултатите са от 3 сравнителни проучвания)



В тези проучвания LESCOL® значително понижава общия холестерол, LDL-холестерола, аро-В и TG и повишава HDL-холестерола след 24 седмици лечение по дозозависим начин (Таблица 1).

Табл. 1

Среден процент промяна от общото ниво след 24 седмици (всички пациенти)

Доза	Общ С	LDL-C	HDL-C	HDL-C (Изходно ниво ≤35 mg/dL)	Аро-В	TG*
LESCOL® 40	- 17 %	- 25 %	+ 6 %	+ 10 %	- 18 %	- 12 %
LESCOL® XL	- 23 %	- 34 %	+ 9 %	+ 14 %	- 26 %	- 19 %

* Междинна процентна промяна

От 857 пациента, рандомизирани на LESCOL® XL 80 mg, 271 с първична смесена липидемия (тип IIb по Фредриксон), дефинирана като изходно ниво на плазмените триглицериди ≥ 200 mg/dL, са имали междинно понижение на триглицеридите с 25%, LESCOL® XL 80 mg проявява значително повишение на HDL-холестерола от 13%. Ефектът е дори по-силно изразен при тези пациенти с много нисък LDL-холестерол в началото на проучването (т.е. < 35 mg/dL), които са имали средно повишение на HDL-холестерола от 16%. Значително понижение в общия холестерол, LDL-холестерола и аро-В също са били достигнати (Таблица 2). При тези проучвания пациентите с триглицериди > 400 mg/dL са били изключени.

Таблица 2

Среден процент промяна от изходното ниво след 24 седмици (Първична смесена дислипидемия)

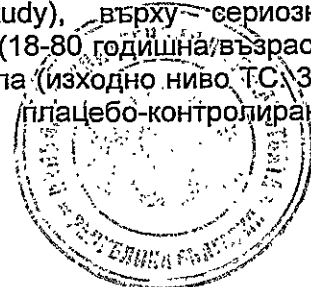
Доза	Общ С	LDL-C	HDL-C	Аро-В	TG*
LESCOL® 40	- 17 %	- 23 %	+ 7 %	- 17 %	- 18 %
LESCOL® XL	- 24 %	- 33 %	+ 13 %	- 24 %	- 25 %

* Междинна процентна промяна

В проучването LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), ефектът на fluvastatin при коронарна атеросклероза е оценен количествено чрез коронарна ангиография при мъже и жени (35-75 години) със заболявания на коронарната артерия и лека до умерена хиперхолестеролемия (изходно ниво на LDL-C 115-190 mg/dl). В това рандомизирано, двойно-сляпо контролирано клинично изпитване 429 пациенти са лекувани с 40 mg/ден fluvastatin или с placebo. Количествена коронарна ангиограма е направена преди започване на лечението и след 2,5 години лечение.

Терапията с fluvastatin намалява прогресията на коронарните атеросклеротични лезии с 0.07 mm (95% доверителен интервал за лечението при разлика от -0.1222 до -0.022 mm) след 2,5 години, измерено чрез промените на минималния диаметър на лумена (fluvastatin -0.028 mm спрямо placebo -0.100 mm).

В проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), върху сериозни сърдечносъдови събития (ССС) се оценява при мъже и жени (18-80 годишна възраст) с коронарна болест на сърцето с различни нива на холестерола (изходно ниво ТС 3.5 – 7.0 mmol/L). При това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано



проучване fluvastatin (N=844), приеман 80 mg/дневно в продължение на 4 години, значително понижава риска от CCC с 22% ($p=0.013$) в сравнение с плацебо (N=833). Тези благотворни ефекти са от особено значение при диабетици и при пациенти с мултисъдова болест. Терапията с fluvastatin понижава риска от сърдечносъдова смърт и/или миокарден инфаркт с 31% ($p=0.065$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Fluvastatin се абсорбира бързо и изцяло (98%) след перорален прием на в разтвор при доброволци. След перорален прием на LESCOL® XL 80 mg и в сравнение с капсулите, степента на абсорбция на fluvastatin е почти с 60% по-бавна, докато средното време на задържане на fluvastatin е нараснало с приблизително 4 часа. След хранене, лекарството се абсорбира в ниска степен.

Разпределение

Fluvastatin осъществява основните си въздействия в черния дроб, който е и главният орган за метаболизма му. Абсолютната бионаличност в системното кръвообращение е 24%. Привидният обем на разпределение (V_z/f) е 330 L. Над 98% от циркулиращото в кръвта лекарство се свързва с плазмените протеини, като свързването не се влияе от концентрацията на fluvastatin или варфарин, салицилова киселина и глибурид.

Метаболизъм

Fluvastatin се метаболизира главно в черния дроб. Основните компоненти, циркулиращи в кръвта, са fluvastatin и фармакологично неактивният метаболит N-дезизопропил-пропионова киселина. Хидроксиланите метаболити притежават фармакологична активност, но не циркулират системно. Чернодробните пътища на флувастатиновия метаболизъм са напълно изяснени. Има много алтернативни на цитохром P450 (CYP450) метаболитни пътища за биотрансформация на fluvastatin и затова той е относително нечувствителен към инхибиране на CYP450, което е главната причина за нежелани лекарствени взаимодействия.

Няколко подробни *in vitro* проучвания разглеждат инхибиторния потенциал на флувастатина върху CYP 450 изоензимите. Fluvastatin инхибира само метаболизма на съединенията, които са субстрати на CYP 2C9. Въпреки възможността, която съществува за директно взаимодействие между fluvastatin и съединенията, които са субстрати на CYP 2C9 (като диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин), клиничните данни показват, че тези взаимодействия са малко вероятни.

Елиминиране

При здрави доброволци след прилагане на маркиран fluvastatin (^3H - fluvastatin) се установява екскреция на около 6% от радиоактивното вещество в урината и 93% - в изпражненията, като fluvastatin съставлява под 2% от екскретираното радиоактивно вещество. Плазменният клирънс (CL/f) на fluvastatin при хора е $1.8 \pm 0.8 \text{ L/min}$. След прилагане на дневна доза от 80 mg fluvastatin "steady-state" плазмената концентрация не показва данни за кумулиране. След перорален прием на 40 mg LESCOL® крайният полуживот на fluvastatin е 2.3 ± 0.9 часа.

Не е установена значителна разлика в AUC при прием на fluvastatin с вечерното хранене или 4 часа след вечерното хранене.

Характеристики при пациенти



Плазмените концентрации на fluvastatin не показват вариации в зависимост от възрастта и пола в общата популация. Все пак се наблюдава засилен отговор към лечението при жени и пациенти в напреднала възраст.

Тъй като fluvastatin се елиминира предимно чрез жлъчните пътища и се подлага на интензивен метаболизъм в черния дроб преди да навлезе в системното кръвообращение, при пациенти с чернодробна недостатъчност съществува потенциална възможност за кумулиране (виж раздел 4.3 Противопоказания и раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Ориентиращата перорална LD₅₀ на fluvastatin е по-висока от 2 g/kg при мишки и по-висока 0.7 g/kg при плъхове.

Токсичност при многократно прилагане

Безопасността на fluvastatin е широко изследвана в проучвания за токсичност при плъхове, зайци, кучета, маймуни, мишки и хамстери. Установени са различни промени, характерни за HMG-CoA редуктазните инхибитори, например хиперплазия и хиперкератоза на нежлезистия стомах при гризачи, катаракта при кучета, миопатия при гризачи, леки чернодробни промени при повечето лабораторни животни, с промени в жлъчния мехур при кучета, маймуни и хамстери, повишаване на теглото на щитовидната жлеза при плъхове, и тестикуларна дегенерация при хамстери. За разлика от други представители на същия клас, при fluvastatin не се откриват дегенеративни и съдови промени в ЦНС при кучета.

Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност са проведени при плъхове в дози от 6, 9 и 18 mg/kg дневно (повишени до 24 mg/kg дневно след една година) за установяване на максималната поносима доза. Тези дози превишават плазмените концентрации на лекарството съответно с 9, 13 и 26 до 35 пъти средните плазмени концентрации при човек след перорална дозировка от 40 mg. Наблюдавана е ниска честота на сквамозен папилом в предната част на стомаха и един случай на карцином също в предната част на стомаха при дозировка от 24 mg/kg дневно. Наблюдавана е и повишена честота на аденома и карцинома на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при мъжки плъхове, третирани с дозировка от 18 до 24 mg/kg дневно.

Проучванията за канцерогенност при мишки в дози от 0.3, 15 и 30 mg/kg дневно показват, че както при плъхове се наблюдава статистически значимо повишение на сквамозния папилом в предната част на стомаха при мъжки и женски екземпляри в дози от 30 mg/kg дневно и само при женски в дозировка от 15 mg/kg дневно. Тези дози превишават плазмените концентрации на лекарството с 0.2, 10 и 21 пъти средните плазмени концентрации при човек след перорална доза от 40 mg.

По-вероятно е неоплазмите в предната част на стомаха при плъхове и мишки да се свързват с хроничната хиперплазия, предизвикана от директния контакт с fluvastatin, отколкото с генотоксичен ефект на лекарството. Повишената честота на поява на неоплазми на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза след приложение на fluvastatin при мъжки плъхове вероятно съвпада с видово-специфичните данни от приложението на другите HMG - CoA редуктазни инхибитори. За разлика от другите HMG - CoA редуктазни инхибитори, при fluvastatin не се наблюдава повишена честотата на чернодробните аденоми или карциноми.



Мутагенност

В следните проучвания при плъхове няма данни за мутагенност *in vitro*, с или без метаболитна чернодробна активация: микробиологични тестове за мутагенност с използването на мутирани щамове на *Salmonella typhimurium* или *Escherichia coli*; проби за малигненна трансформация в BALB/3T3 клетки; непрограмирана ДНК – синтеза в първични хепатоцити при плъхове; хромозомни аберации в клетки на V79 китайски хамстери; HGPRT клетки на V79 китайски хамстери. Няма данни за мутагенност *in vivo* в микронуклеарни тестове, както при плъхове, така и при мишки.

Репродуктивна токсичност

В проучване при плъхове с дози от 0.6, 2 и 6 mg/kg дневно при женски екземпляри и 2, 10 и 20 mg/kg дневно при мъжките, не са наблюдавани нежелани ефекти на fluvastatin по отношение на фертилитета или репродуктивната способност. Проучванията за тератогенност при плъхове и (1, 12 и 36 mg/kg) и зайци (0.5, 1 и 10 mg/kg) показват токсичност при майката при високи дози, но няма данни за ембриотоксичен или тератогенен потенциал. Проучване, при което са назначени дози от 12 и 24 mg/kg дневно при женски плъхове по време на късните етапи на гестацията до отбиване на кърмачетата е довело до летален изход по време на или около/след раждането при майката, заедно с фетална или неонатална смъртност. При дози по-ниски от 2 mg/kg дневно не са наблюдавани нежелани ефекти, както върху бременните женски екземпляри, така и върху плода.

Второ проучване с дози от 2, 6, 12 и 24 mg/kg дневно през късните етапи на бременността и началото на лактацията показва подобни ефекти, както при 6 mg/kg, така и при повече от 6 mg/kg дневно, причинени от кардиотоксичност. В трето проучване на бременни плъхове са прилагани 12 или 24 mg/kg дневно по време на късен гестационен период до отбиване на кърмачетата, с или без наличие на едновременно прилагане на мевалонова киселина, производно на HMG-CoA, което има съществено значение за биосинтеза на холестерол. Едновременното приложение на мевалонова киселина напълно предотвратява кардиотоксичността и смъртността при майката и новородените. Следователно, майчиният и неонатален леталитет, наблюдаван при fluvastatin демонстрира неговите усилен фармакологични ефекти по време на бременност.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

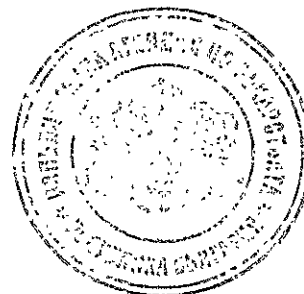
Magnesium stearate; sodium hydrogen carbonate; talc; cellulose microcrystalline, maize starch, calcium carbonate, titanium dioxide, iron oxide red, iron oxide yellow, gelatine and shellac.

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални предупреждения за съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C. Капсулите трябва да се съхраняват в блистера до тяхното използване.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

8. Регистрационен номер

20000495

9. Дата на първо разрешаване на употреба

21.04.1995 г.

10. Дата на последната редакция на текста

08.07.2005 г.

