

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флувастатин Акорд 80 mg таблетки с удължено освобождаване
Fluvastatin Accord 80 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка с удължено освобождаване съдържа 84,280 mg флувастатин натрий (fluvastatin sodium), еквивалентен на 80 mg флувастатин (fluvastatin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с гравирани надпис „F80” от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дислипидемия

Лечение на възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато повлияването от диетата и другите нефармакологични терапии (напр. упражнения, редукция на теглото) е незадоволително.

Вторична превенция при коронарна болест на сърцето

Вторична превенция на сериозни сърдечно-съдови нежелани събития при възрастни с коронарна болест на сърцето, след перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дислипидемия

Преди да се започне лечение с Флувастатин Акорд таблетки с удължено освобождаване, пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да се спазва и по време на лечението.

Началната и поддържащата доза трябва да се определят индивидуално в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола и желаната цел от лечението.

Препоръчват се дози в диапазона 20-80 mg/ден. При пациенти, при които се цели редукция на LDL-холестерола < 25%, началната доза е 20 mg и може да се приема като една капсула вечер. При пациенти, при които се цели редукция на LDL-холестерола, препоръчваната начална доза е 40 mg, приета като една капсула вечер. Дозата може да титрира възходящо до 80 mg на ден, приети еднократно (една таблетка с удължено освобождаване).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120409
Разрешение №	B6/MH/MP-44437
Одобрение №	31-01-2019



освобождаване) по всяко време на деня или двукратно като капсула от 40 mg (една сутрин и една вечер).

Максимален липидопонижаващ ефект със съответната доза се постига в рамките на 4 седмици. Кориждане на дозата трябва да се прави през интервали от 4 седмици или повече.

Вторична превенция при коронарна болест на сърцето

При пациенти с коронарна болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция необходимата дневна доза е 80 mg.

Флувастатин е ефикасен като монотерапия. Когато флувастатин се прилага в комбинация с холестирамин или други растителни смоли, трябва да се приема най-малко 4 часа след растителната смола, за да се избегнат значими междолекарствени взаимодействия поради свързване на лекарството със смолата. В случаите, когато е необходимо едновременно прилагане с фибрати или ниацин, трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете от съвместното лечение (за употреба с фибрати или ниацин вижте точка 4.5).

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Преди да се започне лечение с флувастатин при деца и юноши на възраст 9 години и повече с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, пациентът трябва да бъде подложен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължи да спазва и по време на лечението.

Препоръчаната начална доза е една капсула флувастатин 20 mg. Кориждане на дозата се прави на 6-седмични интервали. Дозите трябва да се определят индивидуално, в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола и желаната цел от лечението. Максималната дневна доза е 80 mg, приета като една капсула флувастатин 40 mg два пъти дневно или една таблетка флувастатин 80 mg веднъж дневно.

Употребата на флувастатин в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати при деца и юноши не е проучвана.

Флувастатин е проучван единствено при деца на възраст 9 години и повече с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Дозирание от 20 mg и 40 mg не е възможно с Флувастатин Акорд 80 mg. За доза от 20 mg и 40 mg трябва да се използва друга подходяща форма на лекарствения продукт.

Бъбречно увреждане

Флувастатин се елиминира през черния дроб, като по-малко от 6% от приетата доза се екскретира в урината. Фармакокинетиката на флувастатин остава непроменена при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. Следователно при такива пациенти не е необходимо коригиране на дозата, но въпреки това, поради ограничения опит с прилагане на дози > 40 mg/ден в случаи на тежко бъбречно увреждане (CrCL <0,5 ml/sec или 30 ml/min), подобни дози трябва да се прилагат с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Флувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане, когато не е ясно, че е неясно, персистиращо повишение на серумните трансаминази (вж. точка 4.3 и 5.2).



Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при тази популация.

Начин на приложение

Перорално приложение

Флувастатин Акорд таблетки с удължено освобождаване могат да се приемат със или без храна и трябва да се поглъщат цели с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Флувастатин е противопоказан:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към флувастатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансаминази (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).
- по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

В постмаркетинговия период при лечение със статини, включително флувастатин, са съобщавани случаи на чернодробна недостатъчност с летален и нелетален изход. Въпреки, че причинно-следствена връзка с лечението с флувастатин не е доказана, пациентите се съветват да съобщават всеки потенциален симптом или признак на чернодробна недостатъчност (т.е. гадене, повръщане, загуба на апетит, иктер, нарушена мозъчна дейност, лесно кръвонасядане или кървене), и при необходимост трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Както и при други липидопонижаващи лекарства се препоръчва изследване на чернодробната функция преди започване на лечението и 12 седмици след започване на лечението или след повишаване на дозата и периодично по време на терапията при всички пациенти. Терапията трябва да се преустанови при персистиращо повишение на стойностите на аспартат аминотрансферазата или аланин аминотрансферазата, надхвърлящо трикратно горната граница на нормата. В много редки случаи е възможно да се наблюдава развитие на медикаментозен хепатит, който след преустановяване на лечението претърпява обратно развитие.

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

Скелетна мускулатура

В редки случаи се съобщава за поява на миопатия при пациенти, лекувани с флувастатин. В много редки случаи има съобщения за развитие на миозит и рабдомиолиза. При пациенти с необясними дифузни миалгии, мускулна чувствителност или мускулна слабост и/или подчертано повишени стойности на креатинкиназата (КК), трябва да се има предвид наличие на миопатия, миозит или рабдомиолиза.

Поради тази причина пациентите трябва да бъдат информирани, че е необходимо да съобщят незабавно в случай на поява на необясними мускулни болки, мускулна чувствителност или мускулна слабост, особено ако се съпровождат от общо неразположение или температура.



Флувастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението фузидова киселина. При пациенти, при които приложението на системна фузидова киселина се счита за съществено необходимо, лечението със статини трябва да бъде преустановено за целия период на лечение фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (виж точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако получи симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При извънредни обстоятелства, в които е необходима продължително системно приложение на фузидова киселина, например, за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на флувастатин и фузидова киселина трябва да се разглежда индивидуално за всеки отделен случай и под стриктно лекарско наблюдение.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини.

Измерване на креатинкиназата

Понастоящем няма доказателства за необходимостта от рутинно измерване на общата серумна креатинкиназа или на нивата на други мускулни ензими при асимптомни пациенти, лекувани със статини. Ако е необходимо измерване на креатинкиназата, това не трябва да се прави след провеждане на тежки физически упражнения или при наличие на други причини за повишаване на креатинкиназата, тъй като те биха затруднили интерпретацията на получените резултати.

Преди започване на лечението

Както при всички други статини, лекарите трябва да предписват флувастатин с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза и нейните усложнения. Нивата на креатинкиназата трябва да бъдат изследвани преди започване на лечение с флувастатин в следните случаи:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за вродени мускулни нарушения
- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- сепсис
- хипотония
- ексцесивно мускулно натоварване
- обща хирургия
- тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения
- при пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години) трябва да се има предвид необходимостта от подобно измерване в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори към рабдомиолиза.

В такива случаи рискът от лечението трябва да се преразгледа спрямо възможните ползи, като се препоръчва клинично проследяване. Ако изходните нива на креатинкиназата



значимо повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), нивата трябва да се измерят отново след 5-7 дни за потвърждение на резултата. Ако изходните нива на креатинкиназата са значимо повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Ако при пациенти, лекувани с флувастатин, възникнат мускулни симптоми като болка, слабост или крампи, трябва да бъдат измерени стойностите на креатинкиназата. Ако се установят значимо повишени стойности (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови.

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

В случай че симптомите отшумят и стойностите на креатинкиназата се възвърнат в нормални граници, може да се обсъди повторно въвеждане на флувастатин или друг статин, в най-ниската доза и под строго наблюдение.

Съобщава се за повишен риск от развитие на миопатия при пациенти, приемащи имunosупресори (включително циклоспорин), фибрати, никотинова киселина или еритромицин заедно с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Изолирани случаи на миопатия са били съобщени по време на постмаркетинговия период при съвместно прилагане на флувастатин с циклоспорин и флувастатин с колхицин. Флувастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подобна съпътстваща терапия (вж. точка 4.5).

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщава се за единични случаи на интерстициално белодробно заболяване при употребата на някои статини, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.8). Симптомите, с които се изяснява, включват задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, температура). Ако се подозира развитие на интерстициално белодробно заболяване при даден пациент, лечението със статини трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, изложени на висок риск от бъдещ диабет, може да доведат до ниво на хипергликемия, където е подходяща официална диабетна грижа. Този риск, обаче се компенсира от намаляване на съдовия риск със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациенти, изложени на риск (глюкоза на гладно $5,6-6,9$ mmol/L, ИТМ $> 30\text{kg/m}^2$, повишени триглицериди, хипертония), следва да се проследяват клинично и биохимично в съответствие с националните насоки.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При пациенти на възраст < 18 години ефикасността и безопасността не са били проучвани за периоди, по-дълги от две години. Няма налични данни по отношение на физическото, интелектуалното и половото съзряване при по-продължителни периоди на лечение. Дългосрочната ефикасност на терапията с флувастатин при деца, с оглед намаляване на болестността и смъртността в зряла възраст, не е установена (вж. точка 5.1).

Флувастатин е проучван само при деца, на 9 години и повече, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (за допълнителна информация вж. точка 5.1). Тъй като обхватът при деца в предпубертетна възраст е ограничен, лечението трябва да



внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични данни за употребата на флувастатин при пациенти, страдащи от много рядкото заболяване хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да бъде повишен чрез едновременното приложение на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамичен или фармакокинетичен или и двата) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с системна фузидова киселина, приемът на флувастатин трябва да се преустанови за периода на лечение на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4

Фибрати и ниацин

Съвместното прилагане на флувастатин с безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат или ниацин (никотинова киселина) не е от клинично значение по отношение на бионаличността на флувастатин или другото липидопонижаващо лекарство. Тъй като при пациентите, приемащи инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с която и да е от молекулите, се наблюдава повишен риск от развитие на миопатия и/или рабдомиолиза, ползите и рисковете от съвместното лечение трябва внимателно да се претеглят и съответните комбинации трябва да се прилагат само при повишено внимание (вж. точка 4.4).

Колхицин

Съобщава се за единични случаи на миотоксичност, включваща мускулни болки и слабост и рабдомиолиза, при съвместно приложение с колхицин. Ползите и рисковете от съвместното лечение трябва внимателно да се претеглят и тези комбинации трябва да се прилага само с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

Проучвания при бъбречно-трансплантирани пациенти показват, че няма клинично значимо повишаване на бионаличността на флувастатин (в доза до 40 mg/ден) при пациенти на постоянна терапия с циклоспорин. Резултатите от друго проучване, при което флувастатин таблетки (80 mg флувастатин) се прилагат при пациенти с бъбречна трансплантация, на постоянна терапия с циклоспорин, показват, че експозицията на флувастатин (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) са увеличени 2 пъти при сравнение с анамнестични данни от здрави доброволци. Въпреки че повишаването на нивата на флувастатин не е клинично значимо, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание. Началната и поддържащата доза на флувастатин трябва да бъдат колкото е възможно по-ниски при съвместно приложение с циклоспорин.

Както капсулите флувастатин (40 mg флувастатин), така и таблетките флувастатин (80 mg флувастатин) не оказват влияние върху бионаличността на циклоспорин при едновременно прилагане.

Варфарин и други кумаринови производни

При здрави доброволци прилагането на флувастатин и варфарин (еднократна доза) не оказва неблагоприятно влияние върху плазмените нива на варфарин и протромбиновото време спрямо самостоятелното прилагане на варфарин. Въпреки това, много рядко се съобщава за единични случаи на кръвоизливи и/или удължаване на протромбиновото време.



при пациенти, лекувани с флувастатин в комбинация с варфарин или други кумаринови производни. Препоръчва се проследяване на протромбиновото време при започване и преустановяване на лечение с флувастатин, както и при промяна на дозата, при пациенти, приемащи варфарин или други кумаринови производни.

Рифампицин

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с рифампицин (рифампин), води до понижаване на бионаличността на флувастатин с около 50%. Въпреки че понастоящем няма клинични доказателства за промяна в липидопонижаващата ефикасност на флувастатин, при пациенти на дългосрочна терапия с рифампицин (напр. при лечение на туберкулоза), може би е оправдано да се направи съответно коригиране на дозата с оглед осигуряване на задоволително понижаване на липидните нива.

Перорални антидиабетни средства

При пациенти, приемащи перорални сулфанилурейни препарати (глибенкламид (глибурид), толбутамид) за лечение на инсулинонезависим (тип 2) захарен диабет (ИНЗД), добавянето на флувастатин към терапията не води до никакви клинично значими промени по отношение на гликемичния контрол. При пациенти с ИНЗД (n=32), лекувани с глибенкламид, прилагането на флувастатин (40 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни) повишава средните стойности на C_{max} , AUC и $t_{1/2}$ на глибенкламид приблизително с 50%, 69%, и 121%, съответно. Глибенкламид (от 5 до 20 mg на ден) повишава средните C_{max} и AUC на флувастатин съответно с 44% и 51%. В това проучване не са наблюдавани промени по отношение на нивата на глюкоза, инсулина и С-пептида. Въпреки това пациентите на комбинирана терапия с глибенкламид (глибурид) и флувастатин трябва да останат под наблюдение при повишаване на дозата на флувастатин на 80 mg дневно.

Секвестранти на жлъчни киселини

Флувастатин трябва да се приема най-малко 4 часа след прием на растителни смоли (напр. холестирамин), за да се избегне значимо взаимодействие поради свързване на лекарството със смолата.

Флуконазол

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с флуконазол (CYP 2C9 инхибитор) води до повишаване на експозицията и пиковата плазмена концентрация на флувастатин с около 84% и 44%. Въпреки че няма клинични доказателства за промяна в профила на безопасност на флувастатин при пациентите, лекувани предварително в продължение на 4 дни с флуконазол, е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане на флувастатин и флуконазол.

Хистамин H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Съвместното прилагане на флувастатин с циметидин, ранитидин или омепразол води до повишаване на бионаличността на флувастатин, което няма клинично значение.

Фенитоин

Като цяло промените във фармакокинетиката на фенитоин при едновременно прилагане с флувастатин са малки и без клинично значение. Следователно, по време на лечението с флувастатин е достатъчно да се мониторираат плазмените нива фенитоин.

Лекарства за лечение на сърдечно-съдови заболявания

Не се наблюдават значими фармакокинетични взаимодействия при съвместно прилагане на флувастатин с пропранолол, дигоксин, лосартан или амлодипин. Според фармакокинетичните данни не се налага клинично проследяване или коригиране на дозата при едновременното прилагане на флувастатин с тези лекарства.



Итраконазол и еритромицин

Съвместното прилагане на флувастатин с мощните инхибитори на P450 (CYP) 3A4 итраконазол и еритромицин има минимален ефект върху бионаличността на флувастатин. Като се има предвид минималното участие на този ензим в метаболизма на флувастатин, не се очаква други инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, циклоспорин) да повлияват бионаличността на флувастатин.

Сок от грейпфрут

Поради липсата на взаимодействия на флувастатин с други субстрати на CYP3A4 не се очаква флувастатин да взаимодейства със сок от грейпфрут.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има недостатъчно данни за употребата на флувастатин по време на бременност.

Тъй като инхибиторите на HMG-CoA редуктазата намаляват синтеза на холестерол, а вероятно и на други биологично активни вещества, производни на холестерола, те могат да доведат до увреждане на плода при прилагане на бременни. Поради тази причина флувастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да ползват ефективни методи на контрацепция.

Ако в хода на лечението с флувастатин пациентката забременее, терапията трябва да се преустанови.

Кърмене

Въз основа на предклиничните данни се очаква флувастатин да се екскретира в кърмата. Има недостатъчно информация за ефектите на флувастатин върху здравето на новороденото/детето.

Флувастатин е противопоказан при кърмачки.

Кърмене

В проучвания върху животни не са наблюдавани ефекти върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са леки стомашно-чревни смущения, безсъние и главоболие.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени по честота, най-честите първи, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), включително изолирани съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота.



Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната системи	
Много редки	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност (обрив, уртикария)
Много редки	Анафилактична реакция
Психични нарушения	
Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Много редки	Парестезия, дизестезия, хипоестезия, свързани и с подлежащите хиперлипидемични нарушения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота	Итерстициална белодробна болест
Съдови нарушения	
Много редки	Васкулит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диспепсия, коремна болка, гадене
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Ангиедем, оток в областта на лицето и други кожни реакции (напр. екзема, дерматит, булозен екзантем)
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
С неизвестна честота*	Еректилна дисфункция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки	Миалгия, мускулна слабост, миопатия
Много редки	Рабдомиолиза, миозит, лупус-подобни реакции
С неизвестна честота	Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)
Изследвания	
Чести	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени трансаминази

*Основаващи се на постмаркетингов опит с флувастатин от спонтанни съобщения и литературни данни за нежелани реакции. Тъй като тези реакции са съобщавани на доброволен принцип от популация с неизвестна численост, е невъзможно достоверно да се изчисли тяхната честота, която по тази причина е категоризирана като „неизвестна“.

Следващите нежелани реакции се съобщават при употребата на някои статини:

- Нарушения на съня, включващи безсъние и кошмари
- Загуба на памет
- Сексуална дисфункция.
- Депресия

• Захарен диабет: Честотата ще зависи от наличието или липсата на ризикови фактори (глюкоза в кръвта на гладно $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$, ИТМ $>30 \text{ kg/m}^2$, повишени триглицериди).



анамнеза за хипертония).

- Тендинопатия, понякога усложнена от руптура на сухожилията.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Профилът на безопасност на флувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценен в рамките на две отворени, сравнителни клинични изпитвания при 114 пациенти на възраст от 9 до 17 години и е бил подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. И в двете клинични изпитвания не са наблюдавани ефекти върху растежа и половото съзряване. Възможността на клиничните изпитвания да установят наличието на някакви ефекти от лечението в тези области като цяло е слаб.

Лабораторни находки

Отклоненията в биохимичните показатели за оценка на чернодробна функция са асоциирани с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и други липидопонижаващи средства. Въз основа на данни от сборни анализи на контролирани клинични изпитвания, доказано повишение на нивата на аланин аминотрансферазата или аспартат аминотрансферазата 3 пъти над горната граница на нормата възниква при 0,2% от пациентите, приемащи капсули флувастатин 20 mg/ден, при 1,5% до 1,8% от приемащите капсули флувастатин 40 mg/ден, при 1,9% от приемащите таблетки флувастатин 80 mg/ден и при 2,7% до 4,9% от пациентите, приемащи капсули флувастатин 40 mg два пъти на ден. Повечето пациенти с подобни отклонения в биохимичните показатели са асимптомни. При много малък брой пациенти (0,3 до 1,0%) се наблюдава подчертано повишение на нивата на креатинкиназата повече от 5 пъти над горната граница на нормата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Към днешна дата опитът с предозиране с флувастатин е ограничен. Липсва специфично лечение при предозиране с флувастатин. В случай на прием на свръхдоза пациентите се лекуват симптоматично и с общи поддържащи мерки, в зависимост от нуждите. Необходимо е да се направят тестове за оценка на чернодробната функция и да се проследят серумните нива на креатинкиназата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТХ код: C10A



Флувастатин е напълно синтетичен понижаващ холестерола лекарствен продукт, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA в мевалонат, който е прекурсор на стероли, включително холестерол. Флувастатин упражнява основното си действие в черния дроб и 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 LDL-рецептори и по този начин повишава свързването на LDL-частиците. Крайният резултат от този процес е понижаване на нивата на серумния холестерол.

Флувастатин намалява общия холестерол, LDL-холестерола, Апо-В и триглицеридите и повишава стойностите на HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

В 12 плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с тип IIa и IIb хиперлиппротеинемия, флувастатин се прилага самостоятелно при 1 621 пациенти в дневни дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg (40 mg два пъти дневно) в продължение на поне 6 седмици. При анализ на 24-та седмица, дневните дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg водят до дозозависимо понижение в стойностите на общия холестерол, LDL-холестерола, Апо-В и триглицеридите, и до повишение в стойностите на HDL-холестерола (вж. Таблица 2).

В рамките на три пилотни проучвания с продължителност 24 седмици флувастатин таблетки се прилагат при над 800 пациенти, като се сравнява с флувастатин 40 mg, прилаган веднъж или два пъти дневно. Прилаган като еднократна дневна доза от 80 mg, флувастатин води до значимо понижение на общия холестерол, LDL-холестерола, триглицеридите (ТГ) и Апо-В (вж. Таблица 2).

Терапевтичен отговор се установява в рамките на две седмици, а максимален клиничен отговор се постига в рамките на четири седмици. След четири седмици лечение, средното понижение в стойностите на LDL-холестерола е 38%, а на 24-та седмица (в края на клиничните изпитвания) средното понижение на LDL-холестерола е 35%. Наблюдава се също така значимо повишение на HDL-холестерола.

Таблица 2 Средна процентна промяна в липидните показатели на 24-та седмица спрямо изходните стойности
Плацебо контролирани изпитвания (флувастатин капсули) и активно контролирани изпитвания (флувастатин таблетки с удължено освобождаване)

	Общ-Х		ТГ		LDL-Х		Апо-В		HDL-Х	
Доза	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Всички пациенти										
Флувастатин 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Флувастатин 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Флувастатин 40 mg два пъти дневно ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Флувастатин 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Изходни ТГ ≥ 200 mg/dl										
Флувастатин 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Флувастатин 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+9



Флувастатин 40 mg два пъти дневно ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Флувастатин 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Данни за флувастатин капсули от 12 плацебо контролирани изпитвания

² Данните за флувастатин 80 mg таблетки с удължено освобождаване са от три 24-седмични контролирани изпитвания.

В проучването LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) ефектът на флувастатин при коронарна атеросклероза е оценен количествено чрез коронарна ангиография при мъже и жени (на възраст от 35 до 75 години) с коронарна артериална болест и изходни стойности на LDL-холестерола от 3,0 до 4,9 mmol/l (115 до 190 mg/dl). В това рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано клинично изпитване 429 пациенти са подложени на лечение с флувастатин 40 mg/ден или с плацебо. В началото на изпитването и след 2,5 години лечение е направена количествена оценка на коронарната ангиограма при 340 от 429-те пациенти. Терапията с флувастатин намалява прогресията на коронарните атеросклеротични лезии с 0,072 mm (95% доверителен интервал за лечението при разлика от -0,1222 до -0,022 mm) след 2,5 години лечение, измерена чрез промените в минималния диаметър на лумена (флувастатин -0,028 mm спрямо плацебо -0,100 mm). Не се наблюдава директна корелация между ангиографската находка и риска от възникване на сърдечно-съдови събития.

В проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) ефектът на флувастатин върху появата на значими сърдечно-съдови инциденти (ЗССИ; напр. внезапна сърдечна смърт, нефатален миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация) е оценен при пациенти с коронарна болест на сърцето, претърпели успешна перкутанна коронарна интервенция. Проучването включва мъже и жени (на възраст от 18 до 80 години) с изходни стойности на общия холестерол от 3,5 до 7,0 mmol/l (135 до 270 mg/dl).

В това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване флувастатин (n=844), прилаган в доза 80 mg на ден в продължение на 4 години, води до значимо понижение на риска от възникване на ЗССИ с 22% (p=0,013) в сравнение с плацебо (n=833). Първична крайна точка 36 – възникване на ЗССИ се постига при 21,4% от пациентите на лечение с флувастатин спрямо 26,7% от пациентите на лечение с плацебо (разлика в абсолютния риск: 5,2%; 95% ДИ: от 1,1 до 9,3). Тези благоприятни ефекти са от особено значение при диабетици и пациенти с многоклонова коронарна болест.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Безопасността и ефикасността на флувастатин капсули и флувастатин таблетки с удължено освобождаване при деца и юноши на възраст 9-16 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценена в рамките на 2 отворени, неконтролирани клинични изпитвания с продължителност 2 години. 114 пациенти (66 момчета и 48 момичета) са лекувани с флувастатин, прилаган или под формата на флувастатин капсули (от 20 mg/ден до 40 mg два пъти дневно), или като флувастатин таблетки с удължено освобождаване 80 mg веднъж дневно, като титрирането на дозата е в зависимост от клиничния отговор по отношение на LDL-холестерола.

В първото проучване участват 29 момчета в предпубертетна възраст на възраст от 9 до 12 години, имащи стойности на LDL-холестерола > 90 процентен за съответната възраст и един родител с първична хиперхолестеролемия и или фамилна анамнеза за ранно развитие



на исхемична болест на сърцето, или ксантоми по сухожилията. Средните изходни стойности на LDL-холестерола са 226 mg/dl еквивалентни на 5,8 mmol/l (диапазон: 137-354 mg/dl еквивалентни на 3,6-9,2 mmol/l). Всички пациенти започват лечението с флувастатин капсули 20 mg дневно, с коригиране на дозата на всеки 6 седмици съответно на 40 mg на ден, а впоследствие на 80 mg на ден (40 mg два пъти дневно), до постигане на LDL-холестерол в диапазона от 96,7 до 123,7 mg/dl (от 2,5 mmol/l до 3,2 mmol/l).

Във второто проучване участват 85 младежи и девойки на възраст от 10 до 16 години, които имат LDL-холестерол > 190 mg/dl (еквивалентни на 4,9 mmol/l) или LDL-холестерол > 160 mg/dl (еквивалентни на 4,1 mmol/l) и един или повече рискови фактори за развитие на коронарна болест на сърцето, или LDL-холестерол > 160 mg/dl (еквивалентни на 4,1 mmol/l) и доказан LDL-рецепторен дефект. Средните изходни стойности на LDL-холестерола са 225 mg/dl еквивалентни на 5,8 mmol/l (диапазон: 148-343 mg/dl еквивалентни на 3,8-8,9 mmol/l). Всички пациенти започват лечението с флувастатин капсули 20 mg дневно с коригиране на дозата на всеки 6 седмици съответно на 40 mg на ден, а впоследствие на 80 mg на ден (флувастатин таблетка с удължено освобождаване 80 mg) до постигане на LDL-холестерол < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 от пациентите са в пубертетна или следпубертетна възраст (n=69 по отношение на ефикасността).

В първото проучване (при момчета в предпубертетна възраст), флувастатин в дози от 20 до 80 mg на ден понижава плазмените нива на общия холестерол и LDL-холестерола съответно с 21% и 27%. Средният постигнат LDL-холестерол е 161 mg/dl, еквивалентни на 4,2 mmol/l (диапазон: 74-336 mg/dl, еквивалентни на 1,9-8,7 mmol/l). Във второто проучване (при момчета и момичета в пубертетна или следпубертетна възраст), флувастатин в дози от 20 до 80 mg на ден понижава плазмените нива на общия холестерол и LDL-холестерола съответно с 22% и 28%. Средният постигнат LDL-холестерол е 159 mg/dl, еквивалентни на 4,1 mmol (диапазон: 90-295 mg/dl, еквивалентни на 2,3-7,6 mmol/l).

Болшинството от пациентите в двете проучвания (83% в първото проучване и 89% във второто проучване) са титрирани до максималната дневна доза от 80 mg. В края на проучванията 26-30% от пациентите в двете проучвания постигат таргетна стойност на LDL-холестерола < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Флувастатин се абсорбира бързо и изцяло (98%) след перорален прием на разтвор, на гладно, при доброволци. След перорален прием на флувастатин таблетки с удължено освобождаване, в сравнение с капсулите скоростта на абсорбция на флувастатин е почти 60% по-бавна, докато средното време на престой на флувастатин нараства приблизително с 4 часа. След нахранване веществото се абсорбира в ниска степен.

Разпределение

Флувастатин осъществява основната си функция в черния дроб, който е и главният орган за неговото метаболизиране. Абсолютната бионаличност в системното кръвообращение е 24%. Привидният обем на разпределение (V_z/f) на лекарството е 330 l. Над 98% от циркулиращото в кръвта лекарство се свързва с плазмените протеини, като свързването не се влияе от концентрацията на флувастатин или от варфарин, салицилова киселина или глибурид.

Биотрансформация

Флувастатин се метаболизира главно в черния дроб. Основните компоненти, циркулиращи в кръвта, са флувастатин и фармакологично неактивният метаболит N-пропионил-флувастатин. Хидроксилираните метаболити притежават фармакологична активност.



активност, но не циркулират в системното кръвообращение. Има много алтернативни на цитохром P450 (CYP450) пътища за биотрансформация на флувастатин и поради тази причина метаболизмът на флувастатин е относително нечувствителен към инхибиране на CYP450.

Флувастатин инхибира единствено метаболизма на съединения, които се метаболизират от CYP2C9. Въпреки съществуващия поради тази причина потенциал за конкурентни взаимодействия между флувастатин и съединенията, които са субстрати на CYP2C9, като диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин, клиничните данни показват, че подобни взаимодействия са малко вероятни.

Елиминиране

След прилагане на 3Н-флувастатин при здрави доброволци около 6% от радиоактивността се екскретира в урината, а около 93% във фецеса, като флувастатин съставлява под 2% от общата екскретирана радиоактивност. Плазменният клирънс на (CL/f) на флувастатин при хора е $1,8 \pm 0,8$ l/min. Стационарната плазмена концентрация не показва данни за кумулиране на флувастатин след прилагане на 80 mg на ден.

След перорален прием на 40 mg флувастатин терминалният диспозиционен полуживот на флувастатин е $2,3 \pm 0,9$ часа.

Характеристики при пациенти

Плазмените концентрации на флувастатин не варират в зависимост от възрастта и пола в общата популация. Въпреки това се наблюдава подчертан отговор към лечението при жени и пациенти в старческа възраст. Тъй като флувастатин се елиминира предимно чрез жлъчните пътища и се метаболизира значимо преди да навлезе в системното кръвообращение, съществува потенциален риск от кумулиране на лекарството при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични фармакокинетични данни при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания, включващи фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват никакви допълнителни рискове за пациента, освен онези, които се очакват поради фармакологичния механизъм на действие. В проучванията за токсичност са установени редица изменения, които са общи за всички инхибитори на HMGCoA редуктазата. Въз основа на клиничните наблюдения се препоръчват тестове за оценка на чернодробната функция (вж. точка 4.4). По-нататъшната токсичност, наблюдавана при животни, или е неприложима при хора, или възниква при нива на експозиция, които достатъчно надвишават максималната експозиция при хора, имайки малко значение за клиничната практика. Въпреки теоретичните съображения относно ролята на холестерола за ембрионалното развитие, проучванията при животни не показват никакъв ембриотоксичен или тератогенен потенциал на флувастатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микrokристална целулоза

Калиев хидрогенкарбонат



Повидон К30
Хидроксипропилцелулоза
Хипромелоза К 100
Хипромелоза К 4М
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

ОРА-Al-PVC/Al блистери, опаковки от 7, 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 и 98 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20120409

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.08.2012 г.
Дата на последно подновяване: 12.07.2016 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2018 г.

