

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluvastatinum Accord, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 84,280 mg soli sodowej fluwastatyny co odpowiada 80 mg fluwastatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o ściętych krawędziach, z wytłoczonym oznakowaniem „F80” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

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 nefarmakologicznymi (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 przeszłokórnej interwencji wieńcowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dyslipidemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Fluvastatinum Accord pacjent powinien pozostawać na standardowej diecie zmniejszającej stężenie cholesterolu, którą należy kontynuować podczas leczenia.

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

Zalecany zakres dawkowania wynosi od 20 mg do 80 mg/dobę. U pacjentów wymagających zmniejszenia stężenia LDL-C o 25%, można zastosować dawkę 20 mg w postaci kapsułki, podawanej raz na dobę wieczorem.

U pacjentów wymagających zmniejszenia LDL-C o więcej niż 25%, zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg w postaci kapsułki, podawanej raz na dobę wieczorem. Dawkę można zwiększać do 80 mg na dobę, i może ona być podawana jako dawka pojedyncza (jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu) o dowolnej porze dnia, lub można podawać 40 mg w postaci kapsułki dwa razy na dobę (jedna kapsułka rano i druga wieczorem).

Maksymalne działanie pod wpływem dawki produktu zmniejszające stężenie lipidów jest osiągnięte w ciągu 4 tygodni.

Dostosowania dawki należy dokonywać w odstępach co 4 - tygodniowych 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.

Fluwastatyna jest skuteczna w monoterapii. Jeśli fluwastatyna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z cholestyraminą lub innymi żywicami, należy ją 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 fluwastatyną 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 fluwastatyny w postaci kapsułki. Dostosowania dawki należy dokonywać w odstępach 6 - tygodniowych. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie wyjściowego stężenia LDL-C oraz założonego celu leczenia. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg, podawana w postaci kapsułek po 40 mg dwa razy na dobę lub 80 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

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

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

Nie ma możliwości przyjęcia dawki 20 mg i 40 mg, jeżeli pacjent stosuje Fluvastatinum Accord, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku konieczności podania 20 mg lub 40 mg fluwastatyny należy zastosować inne produkty lecznicze we właściwych postaciach farmaceutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Fluwastatyna jest usuwana przez wątrobę, a mniej niż 6% podanej dawki jest wydalane z moczem.

U pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek farmakokinetyka fluwastatyny jest niezmienną. U tych pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki, niemniej jednak w związku z ograniczonym doświadczeniem w stosowaniu dawek > 40 mg na dobę, należy ostrożnie rozpoczynać ich stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 0,5 ml/s lub 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Fluvastatinum Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy o nieznanym etiologii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w tej populacji.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Fluvastatinum Accord można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku, tabletkę należy połączyć w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Fluwastatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na fluwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy o nieznannej etiologii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).
- podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających stężenie lipidów, przed rozpoczęciem leczenia, jak również przez okres 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki, a następnie okresowo zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy i utrzymywania się takich wartości, produkt należy odstawić. Bardzo rzadko obserwowano zapalenie wątroby związane prawdopodobnie ze stosowaniem leku, ustępujące po przerwaniu leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluwastatyny u pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie lub u osób nadużywających alkoholu.

Mięśnie szkieletowe

Po zastosowaniu fluwastatyny rzadko zgłaszano występowanie miopatii. Zapalenie mięśni i rozpad mięśni prążkowanych (rabdomioliza) zgłaszano bardzo rzadko. U pacjentów z rozproszonymi bólami mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwością lub osłabieniem mięśni i (lub) znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej - CK, należy podejrzewać miopatię, zapalenie mięśni lub rozpad mięśni prążkowanych.

Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza, jeśli równocześnie występuje złe samopoczucie lub gorączka.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Obecnie brak jest dowodów, aby konieczne było rutynowe monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej lub innego enzymu mięśniowego w osoczu pacjentów leczonych statynami bez objawów. Jeśli oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej jest konieczne, nie należy go przeprowadzać po wyczerpujących ćwiczeniach fizycznych oraz jeśli współistnieje prawdopodobna, alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej, ze względu na trudności z prawidłową interpretacją wyników.

Przed leczeniem

Tak jak w przypadku innych statyn, lekarz powinien zalecać stosowanie fluwastatyny z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy i jej powikłań. Pomiar aktywności kinazy kreatynowej należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia fluwastatyną w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne schorzenia układu mięśniowego w wywiadzie indywidualnym lub w wywiadzie rodzinnym
- toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie w wywiadzie

- nadużywanie alkoholu
- u osób w podeszłym wieku (wiek > 70 lat), należy rozważyć konieczność wykonywania tych oznaczeń ze względu na możliwość występowania innych czynników sprzyjających wystąpieniu rhabdomyolizy.

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia, wskazana jest obserwacja kliniczna. Jeżeli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy) w chwili rozpoczynania leczenia, należy powtórzyć badanie w ciągu następnych 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeżeli aktywność kinazy kreatynowej jest wciąż znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy) nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Jeśli u pacjentów przyjmujących fluwastatynę wystąpią objawy ze strony mięśni, takie jak ból, osłabienie czy skurcze, należy wykonać pomiar aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność ta będzie znacząco zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy) leczenie należy przerwać.

Jeżeli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują dyskomfort, nawet w przypadku kiedy aktywność kinazy kreatynowej nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Po ustąpieniu objawów ze strony mięśni i powrocie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do normy można rozważyć ponowne wprowadzenie fluwastatyny albo innej statyny, ale tylko w najmniejszej skutecznej dawce i przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Ryzyko miopatii zwiększa się u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne (w tym cyklosporynę), pochodne kwasu fibrynowego (fibraty), kwas nikotynowy lub erytromycynę jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Po dopuszczeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki miopatii po jednoczesnym stosowaniu fluwastatyny i cyklosporyny oraz fluwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie wyżej wymienione leki (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Po zastosowaniu niektórych statyn, w wyjątkowych przypadkach zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Możliwe objawy to duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że statyny należące do klasy czynników zwiększających stężenie glukozy we krwi, u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować wystąpienie hiperglikemii wymagającej leczenia cukrzycowego. Ryzyko to jest jednak równoważone poprzez zmniejszenia ryzyka naczyniowego podczas stosowania statyn, dlatego też nie powinno być powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie) powinni być monitorowani zarówno klinicznie jak i biochemicznie zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu przez okres dłuższy niż 2 lata nie były oceniane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak danych dotyczących wpływu na dojrzewanie fizyczne, psychiczne oraz płciowe podczas długotrwałego leczenia. Długoterminowa skuteczność stosowania

fluwastatyny u dzieci w celu zmniejszenia u nich zapadalności na choroby oraz umieralności w wieku dorosłym nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Stosowanie fluwastatyny oceniano jedynie u dzieci w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (szczegóły, patrz punkt 5.1). Z uwagi na bardzo ograniczone doświadczenie stosowania produktu u dzieci przed okresem dojrzewania, przed rozpoczęciem leczenia należy bardzo uważnie ocenić potencjalne ryzyko i korzyści stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Brak danych dotyczących stosowania fluwastatyny u pacjentów z bardzo rzadko występującą homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fibraty i niacyna

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny i benzafibratu, 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) rhabdomyolizy, 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 kolchicyną, w pojedynczych przypadkach obserwowano toksyczność mięśniową, w tym ból mięśni, osłabienie i rhabdomyolizę. 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 klinicznie znacząco zwiększona. Wyniki innego badania, podczas którego fluwastatynę (80 mg) podawano pacjentom po przeszczepieniu nerki, leczonym cyklosporyną według stałego schematu podawania wykazały, że ekspozycja na fluwastatynę (AUC) oraz maksymalne stężenie (C_{max}) były zwiększone 2 razy, w porównaniu do rzeczywistych danych uzyskanych u zdrowych osobników. Choć zwiększenie stężeń fluwastatyny nie było klinicznie istotne, takie połączenie należy stosować z ostrożnością. Podczas leczenia skojarzonego z cyklosporyną, dawka początkowa i podtrzymująca powinna być najmniejszą możliwą dawką.

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 dawce pojedynczej), 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 rzadko pojedyncze przypadki krwawień i (lub) wydłużenia czasu protrombinowego. Na początku leczenia fluwastatyną, po przerywaniu leczenia lub zmianie dawki fluwastatyny, u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny, zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego.

Ryfampicyna

Podanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom, którym uprzednio podano ryfampicynę spowodowało zmniejszenie biodostępności fluwastatyny o około 50%. Chociaż obecnie brak jest dowodów klinicznych, że skuteczność fluwastatyny w zmniejszaniu stężenia lipidów jest zmieniona, w przypadku pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu z zastosowaniem ryfampicyny (np. w leczeniu gruźlicy), należy odpowiednio dostosować dawkę fluwastatyny tak, aby zapewnić właściwe zmniejszenie stężenia lipidów.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów otrzymujących doustne 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 średniego C_{max} i AUC fluwastatyny odpowiednio o 44% i 51%. W tym badaniu nie stwierdzono występowania zmian stężenia glukozy, insuliny i C-peptydu. 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 leku z żywicą.

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, zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny i flukonazolu.

Antagoniści receptora histaminowego H₂ i inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne podanie fluwastatyny z cymetydyną, ranitydyną lub omeprazolem powoduje zwiększenie biodostępności fluwastatyny, które jednak nie ma znaczenia klinicznego.

Fenytoina

Ogólne nasilenie zmian w farmakokinetyce fenytoiny podczas leczenia skojarzonego z fluwastatyną jest stosunkowo niewielkie i nie ma znaczenia klinicznego. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny, wystarczy rutynowe monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.

Leki sercowo-naczyniowe

Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania fluwastatyny jednocześnie z propranololem, digoksyną, lozartanem lub amlodypiną. Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że nie ma konieczności monitorowania ani dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego podawania tych leków z fluwastatyną.

Itrakonazol i erytromycyna

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny z silnymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP) 3A4 itrakonazolem oraz erytromycyną wpływa minimalnie na biodostępność fluwastatyny. Biorąc pod uwagę minimalny wpływ tego enzymu na metabolizm fluwastatyny należy spodziewać się, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby inne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, cyklosporyna) wpływały na biodostępność fluwastatyny.

Sok grejfrutowy

W związku z brakiem interakcji fluwastatyny z innymi substratami CYP3A4 nie należy spodziewać się interakcji fluwastatyny z sokiem grejfrutowym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fluwastatyny u kobiet w ciąży.

Ponieważ inhibitory reduktazy HMG-CoA zmniejszają syntezę cholesterolu, a być może także innych biologicznie czynnych substancji pochodnych cholesterolu, stosowane u kobiet w ciąży mogą spowodować uszkodzenie płodu. Z tego względu stosowanie fluwastatyny jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia fluwastatyną, należy przerwać leczenie.

Laktacja

Na podstawie danych uzyskanych z badań nieklinicznych należy oczekiwać, że fluwastatyna jest wydzielana z mlekiem ludzkim. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu fluwastatyny na noworodki/niemowlęta.

Stosowanie fluwastatyny jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu fluwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony żołądka i jelit o niewielkim nasileniu, bezsenność oraz ból głowy.

Działania niepożądane zostały oszacowane pod względem częstości występowania (Tabela 1), rozpoczynając od najczęściej występujących: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Bezsennność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Bardzo rzadko:	Parestezje, dysestezje, hipoestezje, które są również związane z hiperlipidemią
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko:	Zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Niestrawność, ból brzucha, nudności
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, pokrzywka
Bardzo rzadko:	Inne reakcje skórne (np. wyprysk, zapalenie skóry, wysypka pęcherzykowa), obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Ból mięśni, osłabienie mięśni, miopatia
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, reakcje toczniopodobne

Następujące działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Wyjątkowo występujące przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)
- Cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Profil bezpieczeństwa stosowania fluwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniany u 114 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat w dwóch otwartych badaniach bez grupy porównawczej był podobny do obserwowanego u dorosłych. W obu badaniach nie zaobserwowano wpływu na wzrost ani na dojrzewanie płciowe. Niemniej jednak w badaniach tych możliwość zaobserwowania wszelkich skutków leczenia w tym zakresie była niewielka.

Badania laboratoryjne

Występowanie nieprawidłowości w biochemicznych wskaźnikach czynności wątroby jest związane z działaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i innych czynników zmniejszających stężenie lipidów. Na podstawie zbiorczej analizy kontrolowanych badań klinicznych potwierdzone zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej do wartości ponad 3-krotnie większych od górnej granicy normy stwierdzono u 0,2% pacjentów stosujących fluwastatynę w postaci kapsułek w dawce 20 mg/dobę, u 1,5%-1,8% pacjentów stosujących fluwastatynę w postaci kapsułek w dawce 40 mg/dobę, u 1,9% pacjentów stosujących fluwastatynę w postaci tabletek w dawce 80 mg/dobę oraz u 2,7%-4,9% pacjentów leczonych fluwastatyną w postaci kapsułek 40 mg podawanych dwa razy na dobę. U większości pacjentów nieprawidłowości te nie dawały żadnych objawów. Znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do wartości ponad 5-krotnie przewyższających górną granicę normy wystąpiło w przypadku bardzo niewielu pacjentów (0,3% - 1,0%).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie z przedawkowaniem fluwastatyny jest ograniczone. Brak specyficznego leczenia przedawkowania fluwastatyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie konieczności leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby i stężenie kinazy kreatynowej w surowicy.

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 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Dane dla fluwastatyny w postaci kapsułek z 12 badań kontrolowanych placebo

² Dane dla fluwastatyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 80 mg z 24-tygodniowych badań kontrolowanych

W badaniu lipoprotein i miażdżycy tętnic wieńcowych (ang. Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study – LCAS), wpływ fluwastatyny na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ilościowej angiografii wieńcowej u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 35 do 75 lat) z chorobą niedokrwienną serca i wyjściowym poziomem LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). W tym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym, 429 pacjentów było leczonych fluwastatyną w dawce 40 mg/dobę lub placebo. Ilościowe angiogramy wieńcowe oceniano przy rozpoczęciu badania oraz po 2,5 roku leczenia. Oceny tej dokonano u 340 z 429 pacjentów. Leczenie fluwastatyną spowalniało progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych o 0,072 mm (95% przedział ufności dla różnicy pomiędzy metodami leczenia od -0,1222 do -0,022 mm) w okresie 2,5 roku, mierzoną jako zmianę minimalnej średnicy światła (fluwastatyna -0,028 mm w porównaniu z placebo -0,100 mm). Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy wynikami badań angiograficznych i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badaniu zapobiegania interwencji za pomocą preparatu Lescol (ang. Lescol Intervention Prevention Study – LIPS) oceniano wpływ fluwastatyny na poważne zdarzenia sercowe (ang. major adverse cardiac events – MACE, tzn. śmierć sercową, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i rewaskularyzację wieńcową) u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, poddanych pierwszej udanej przezskórnej interwencji wieńcowej. Do badania włączono pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 18 do 80 lat), z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego od 3,5 do 7,0 mmol/l (od 135 do 270 mg/dl).

W tym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu, fluwastatyna (n = 844) podawana w dawce 80 mg na dobę przez ponad 4 lata znacznie redukowała ryzyko pierwszego MACE o 22% (p = 0,013) w porównaniu z placebo (n = 833). Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE wystąpił u 21,4% pacjentów stosujących fluwastatynę w porównaniu do 26,7% pacjentów przyjmujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka wynosiła 5,2% dla 95% przedziału ufności: 1,1 do 9,3). Te korzystne działania były szczególnie wyraźne u osób z cukrzycą oraz u pacjentów z miażdżycą wielonaczyniową.

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fluwastatyny w postaci kapsułek oraz tabletek o przedłużonym uwalnianiu oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w dwóch otwartych badaniach klinicznych bez grupy porównawczej, trwających przez okres 2 lat. 114 pacjentów (66 chłopców i 48 dziewczynek) otrzymywało fluwastatynę w postaci kapsułek (20 mg/dobę do 40 mg dwa razy na dobę) lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu 80 mg raz na dobę, dawka zwiększana była stopniowo, w zależności od stężenia cholesterolu LDL.

Do pierwszego badania zostało włączonych 29 chłopców przed okresem dojrzewania, w wieku od 9 do 12 lat, u których stężenie cholesterolu LDL wynosiło > 90 percentyla dla wieku, a jedno z rodziców obciążone było pierwotną hipercholesterolemią oraz u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono przedwczesną chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego lub pozanaczyniowe złogi cholesterolu (żółtaki ścięgna). Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 226 mg/dl,

równowartość 5,8 mmol/l (w zakresie 137 - 354 mg/dl równowartość 3,6 - 9,2 mmol/l). Początkowo wszystkim pacjentom podawano fluwastatynę w postaci kapsułek 20 mg na dobę. Stopniowo, co 6 tygodni zwiększano dawkę do 40 mg na dobę, a następnie 80 mg na dobę (40 mg dwa razy na dobę), aż do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL wynoszącego od 96,7 do 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l – 3,2 mmol/l).

Do drugiego badania włączono 85 pacjentów płci męskiej i żeńskiej, w wieku od 10 do 16 lat ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl (równowartość 4,9 mmol/l) lub cholesterolu LDL > 160 mg/dl (równowartość 4,1 mmol/l) oraz z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, lub stężeniem cholesterolu LDL > 160 mmol/dl (równowartość 4,1 mmol/l) i udowodnionym defektem receptora LDL. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 225 mg/dl, równowartość 5,8 mmol/l (w zakresie 148 – 343 mg/dl, równowartość 3,8 – 8,9 mmol/l). Początkowo wszystkim pacjentom podawano fluwastatynę w postaci kapsułek 20 mg raz na dobę stopniowo co 6 tygodni zwiększając dawkę do 40 mg na dobę, a następnie 80 mg na dobę (fluwastatyna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 80 mg), aż do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Siedemdziesięciu pacjentów było w okresie dojrzewania lub po okresie dojrzewania (skuteczność oceniano u n=69 pacjentów).

W pierwszym badaniu (z udziałem chłopców przed okresem dojrzewania), fluwastatyna w dawkach od 20 mg do 80 mg na dobę zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w osoczu o odpowiednio 21% i 27%. Średnie stężenie cholesterolu LDL, które osiągnięto wynosiło 161 mg/dl, równowartość 4,2 mmol/l (w zakresie 74 – 336 mg/dl, równowartość 1,9 – 8,7 mmol/l). W drugim badaniu (z udziałem chłopców i dziewcząt w okresie dojrzewania i po okresie dojrzewania), fluwastatyna w dawkach od 20 mg do 80 mg na dobę zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w osoczu o odpowiednio 22% i 28%. Średnia wartość stężenia cholesterolu LDL, którą osiągnięto wynosiła 159 mg/dl co stanowi równowartość 4,1 mmol/l (w zakresie: 90 – 295 mg/dl, równowartość 2,3 – 7,6 mmol/l).

U większości pacjentów w obu badaniach (83% w pierwszym badaniu i 89% w drugim badaniu) dawkę zwiększano do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 80 mg. W punkcie końcowym badań, 26 do 30% pacjentów osiągnęło zamierzone stężenie cholesterolu LDL wynoszące < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo ochotnikom fluwastatyna w postaci roztworu wchłaniała się szybko i całkowicie (98%). Po podaniu doustnym fluwastatyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w porównaniu z fluwastatyną w postaci kapsułek, szybkość wchłaniania fluwastatyny była o prawie 60% wolniejsza, podczas gdy średni czas trwania był wydłużony o około 4 godziny. Po spożyciu posiłku wchłanianie leku zachodzi wolniej.

Dystrybucja

Fluwastatyna działa głównie w wątrobie, która jest także głównym miejscem jej metabolizmu. Bezwzględna biodostępność, oceniana na podstawie stężenia we krwi wynosi 24%. Objętość dystrybucji (V_{z/f}) fluwastatyny wynosi 330 l. Ponad 98% leku krążącego we krwi jest związana z białkami osocza, przy czym na stopień wiązania nie ma wpływu stężenie fluwastatyny czy obecność warfaryny, kwasu salicylowego lub glibenklamidu.

Biotransformacja

Fluwastatyna jest głównie metabolizowana w wątrobie. Głównymi związkami krążącymi we krwi są fluwastatyna i jej nieczynny farmakologicznie metabolit: kwas N-deizopropylopropionowy. Metabolity hydroksylowane są czynne farmakologicznie, ale nie przenikają do krążenia ogólnego.

Fluwastatyna podlega biotransformacji przy udziale kilku, alternatywnych izoenzymów CYP450 i stąd jest stosunkowo niewrażliwa na hamowanie CYP450.

Fluwastatyna hamuje metabolizm tylko tych związków, które są metabolizowane przez izoenzym CYP2C9. Badania kliniczne wskazują, na małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji kompetencyjnej pomiędzy fluwastatyną i substratami CYP2C9 takimi jak: diklofenak, fenytoina, tolbutamid i warfaryna, pomimo potencjalnej możliwości ich występowania.

Wydalanie

Po podaniu 3H-fluwastatyny zdrowym ochotnikom, około 6 % radioaktywności wykryto w moczu, natomiast około 93% w kale, przy czym mniej niż 2% całej wydalanej radioaktywności pochodzi ze znakowanej fluwastatyny. Klirens osoczowy (CL/f) fluwastatyny u ludzi wynosi $1,8 \pm 0,8$ l/min. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym nie wskazuje na kumulację fluwastatyny po jej zastosowaniu w dawce 80 mg na dobę. Po podaniu doustnym 40 mg fluwastatyny, końcowy okres półtrwania fluwastatyny wynosi $2,3 \pm 0,9$ godziny.

Właściwości

Stężenia fluwastatyny w osoczu krwi nie zmieniają się jako funkcja wieku lub płci w stosunku do ogółu populacji, jednakże zaobserwowano zwiększoną odpowiedź na leczenie u kobiet i u osób w podeszłym wieku. Ponieważ fluwastatyna jest wydalana głównie z żółcią i podlega znacznemu efektowi pierwszego przejścia, istnieje ryzyko kumulacji leku u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Brak danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania konwencjonalne, w tym badania bezpieczeństwa farmakologii, genotoksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały istnienia innego ryzyka dla pacjenta niż wynikające z farmakologicznego mechanizmu działania. W badaniach toksyczności stwierdzono szereg zmian, które zwykle występują podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Na podstawie obserwacji klinicznych, zaleca się już wykonywanie badań czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Dalsza toksyczność obserwowana u zwierząt nie miała znaczenia u ludzi lub występowała po zastosowaniu dawek znacznie większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, stąd miała małe znaczenie kliniczne. Pomimo rozważań teoretycznych dotyczących roli, jaką cholesterol odgrywa w rozwoju zarodka, badania na zwierzętach nie wskazują na potencjalne działanie embriotoksyczne i teratogenne fluwastatyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Potasu wodorowęglan
Powidon K 30
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza K 100
Hypromeloza K 4M
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA-Al-PVC/Al. Opakowanie zawiera 7, 14, 28, 30, 56, 70, 84, 90 i 98 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Al. Krakowska 110/114
02-256 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO