

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LESCOL XL 80 mg kontrollü salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Fluvastatin sodyum 84.24 mg (80 mg fluvastatin serbest asidine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salımlı tablet.

Bir yüzünde oyularak "LE", diğer yüzünde "NVR" ya da bir yüzünde "LESCOL XL", diğer yüzünde "80" basılmış, kenarları konik kesimli, sarı, yuvarlak, hafifçe bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Dislipidemi

Diyete ve diğer farmakolojik olmayan tedavilere (örneğin; egzersiz, kilo verme) cevabın yetersiz kaldığı durumlarda diyete ilave olarak, karma dislipidemili veya primer hiperkolesterolemili yetişkinlerin tedavisi

Koroner kalp hastalığında sekonder korunma

Perkütanöz koroner müdahalelerden sonra koroner kalp hastalığı olan yetişkinlerde majör kardiyak advers olayların sekonder olarak korunması

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

LESCOL ile tedaviye başlamadan önce hasta standart bir kolesterol düşürücü diyete alınmalıdır. Diyet, tedavi boyunca sürdürülmelidir.

Önerilen başlangıç dozu 40 mg (günde bir kere 1 kapsül 40 mg) ya da 80 mg'dır (günde bir kere 1 tablet LESCOL XL 80 mg ya da günde iki kere 1'er kapsül LESCOL 40 mg). Başlangıç dozları, başlangıç LDL-kolesterol düzeylerine ve önerilen tedavi hedefine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Koroner transkateter tedavisinden sonra koroner kalp hastalığı olan kişilerde uygun doz günde 80 mg'dır.

LESCOL monoterapide etkilidir. Fluvastatinin nikotinik asit, kolestiramin ya da fibratlarla kombinasyonunun etkili ve güvenli olduğunu destekleyen veriler mevcuttur (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Uygulama sıklığı ve süresi:

İlacın belirli bir dozu ile maksimum lipid düşürücü etkiye 4 hafta içinde ulaşılır. Doz ayarlaması hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre 4 hafta ya da daha uzun süreli aralıklarla yapılmalıdır. LESCOL'un terapötik etkisi uzun süreli uygulamada da sürdürülür.

Uygulama şekli:

LESCOL, günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte ya da aç karnına tek bir doz olarak alınabilir.

LESCOL, bir bardak su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Fluvastatin karaciğer tarafından metabolize edilir ve verilen dozun %6'sından daha azı idrarla atılır. Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda fluvastatinin farmakokinetiği değişmez. Bu nedenle, söz konusu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

LESCOL, aktif karaciğer hastalığı ya da serum transaminazlarda açıklanamayan kalıcı yükselmeleri olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

LESCOL'un çocuk hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

LESCOL ile yapılan klinik çalışmalarda, hem 65 yaş altı hem de 65 yaş üzeri hastalarda etkililik ve tolerabilitesi gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda (>65 yaş) tedaviye verilen yanıt artmıştır ve tolerabilitede azalma görülmemiştir. Bu nedenle dozun yaşa göre ayarlanması gerekli değildir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Fluvastatine ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Aktif karaciğer hastalığı ya da serum transaminaz değerlerinde açıklanamayan, kalıcı yükselmeleri olan hastalarda,
- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon) kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu:

Pazarlama sonrası süreçte, Lescol'un de dahil olduğu statin türevlerinin kullanımında ölümcül ve ölümcül olmayan karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. Lescol kullanımıyla nedensel bir ilişki saptanmamasına rağmen; hastalara karaciğer yetmezliğine ait herhangi bir potansiyel semptom ve belirtiyi (mide bulantısı, kusma, iştah kaybı, sarılık, beyin fonksiyonlarında

zayıflık, kolay morarma ve kanama vb.) bildirmeleri tavsiye edilmeli ve tedaviye devam edilmemelidir.

Diğer lipid düşürücü ilaçlarla olduğu gibi, bütün hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 12 hafta sonra ya da doz artırılırken ve daha sonra periyodik olarak karaciğer fonksiyon testi yapılması önerilir. Aspartat aminotransferaz ya da alanin aminotransferaz değerlerinde normalin üst sınırının 3 mislini geçen bir artış olması ve bu durumun devam etmesi halinde tedaviye son verilmelidir. Çok nadir durumlarda, muhtemelen ilaçla ilişkili ve tedavinin kesilmesiyle düzelen hepatit vakaları gözlenmiştir.

Karaciğer hastalığı geçmişi ya da aşırı alkol tüketimi olan hastalarda LESCOL dikkatle kullanılmalıdır.

İskelet kasları:

Fluvastatinle nadir olarak miyopati ve çok nadir olarak miyozit ve rabdomyoliz vakaları bildirilmiştir. Açıklanamayan yaygın miyalji, kas hassasiyeti ya da güçsüzlüğü ve/veya kreatin kinaz (KK) değerlerinde belirgin yükselme olan hastalarda, miyopati, miyozit ya da rabdomyoliz olasılığı düşünülmelidir. Bu nedenle, hastalara özellikle de halsizlik ve ateşin eşlik etmesi durumunda, açıklanamayan kas ağrısı, kas hassasiyeti ya da güçsüzlüğü durumlarını hemen doktora bildirmeleri söylenmelidir.

Kreatin kinaz (KK) ölçümü:

Statin kullanan asemptomatik hastalarda, plazma total kreatin kinaz ya da diğer kas enzimi düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gerektiğine dair kanıtlar mevcut değildir. Eğer kreatin kinaz düzeyinin ölçülmesi gerekiyorsa, bu ölçüm yorucu bir egzersiz sonrasında ya da KK artışına ilişkin diğer makul bir nedenin varlığında yapılmamalıdır, çünkü bu, değerlerin yorumlanmasını güçleştirecektir.

Tedaviden önce:

Diğer tüm statinlerle olduğu gibi, hekimler rabdomyoliz ve komplikasyonları açısından yatkınlaştırıcı faktörler taşıyan hastalarda fluvastatin reçete ederken dikkatli olmalıdır. Aşağıdaki durumlarda, fluvastatin tedavisine başlamadan önce kreatin kinaz düzeyi ölçülmelidir:

- Böbrek yetmezliği,
- Hipotiroidizm,
- Hastada ya da ailesinde kalıtsal kas hastalığı öyküsü varlığı,
- Bir statin ya da fibrat tedavisiyle yaşanan kas toksisitesi geçmişi,
- Alkol bağımlılığı,
- Yaşlı hastalarda (70 yaş üzeri), bu ölçümün gerekli olup olmadığı rabdomyoliz için diğer yatkınlaştırıcı faktörlerin varlığına göre değerlendirilmelidir.
- Sepsis
- Hipotansiyon
- Travma
- Önemli ameliyat
- Şiddetli metabolik, endokrin ya da elektrolit bozuklukları
- Kontrol edilemeyen epilepsi

Bu tip durumlarda, tedavi riski olası faydasına göre değerlendirilmelidir; klinik izlem önerilir. Eğer KK düzeylerinin başlangıçta anlamlı düzeyde yükselmiş olduğu saptanırsa [$>5 \times \text{NÜS}$ (normalin üst sınırı)], düzeyler bulguları teyit etmek için 5 ila 7 gün sonra tekrar ölçülmelidir.

Eğer KK düzeyleri başlangıçta hala anlamlı düzeyde yüksek ise ($>5 \times \text{NÜS}$), tedaviye başlanmamalıdır.

Tedavi sırasında:

Fluvastatin kullanan hastalarda ağrı, güçsüzlük ya da kramp gibi kas semptomları gelişirse, KK düzeyleri ölçülmelidir. Bu düzeylerin anlamlı düzeyde yükselmiş ($>5 \times \text{NÜS}$) olduğu saptanırsa, tedavi kesilmelidir.

Kas semptomları şiddetliyse ve günlük yaşamda rahatsızlığa yol açıyorsa, KK değerleri $5 \times \text{NÜS}$ ya da altında bir düzeye yükselmişse bile tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Semptomların iyileşmesi ve KK düzeylerinin normale dönmesi durumunda, fluvastatin ya da diğer bir statin ile en düşük dozda ve yakın gözlem altında yeniden tedaviye başlanması düşünülebilir.

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte immünosupresif ilaçlar (siklosporin dahil), fibratlar, nikotinic asit ya da eritromisin kullanan hastalarda miyopati riskinin arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, yapılan klinik çalışmalarda fluvastatin ile birlikte nikotinic asit, fibratlar ya da siklosporin kullanan hastalarda miyopati gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası çalışmalarda, fluvastatinin siklosporinle ve kolşişin ile eş zamanlı kullanımında nadir miyopati vakaları bildirilmiştir. LESCOL bu ilaçları eş zamanlı olarak alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5)

Statinlerin kullanımı ve glukoz metabolizması üzerindeki etkiler:

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile tedavi edilmiş hastalarda glikozile haemoglobin (HbA1C) ve/veya açlık plazma glukoz düzeylerinde artış gözlenmiştir. Diyabet için risk faktörlerinin olduğu hastalarda yeni diyabet tanısı raporlanmıştır.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı:

Bazı statinler ile birlikte, özellikle de uzun süreli tedavide, istisnai interstisyel akciğer hastalığı olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastaların başvuru şikayetleri arasında dispne, kuru öksürük ve genel sağlık durumunda bozulma (yorgunluk, kilo kaybı ve yüksek ateş) yer alabilir. Eğer bir hastada interstisyel akciğer hastalığının geliştiğinden şüpheleniyorsa, statin tedavisi durdurulmalıdır.”

Pediyatrik hastalar:

18 yaş altı hastalarda, etkililik ve güvenlilik 2 yıldan uzun tedavi sürelerinde incelenmemiştir.

Homozigot kalıtsal hiperkolesterolemi:

Fluvastatinin, homozigot kalıtsal hiperkolesterolemi olarak bilinen nadir bir durumun gözlemlendiği hastalarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Besin etkileşimleri:

Akşam yemeklerinde ya da akşam yemeğinden 4 saat sonra alındığında fluvastatinin lipid düşürücü etkisinde belirgin bir farklılık görülmemektedir. Fluvastatinin diğer CYP3A4 substratlarıyla etkileşiminin olmaması nedeniyle greyfurt suyuyla etkileşmesi beklenmez.

Diğer ilaçların fluvastatin üzerindeki etkileri

Fibrik asit türevleri (fibratlar) ve niasin (nikotinic asit):

Fluvastatinin bezafibrat, gemfibrozil, siprofibrat ya da niasin (nikotinik asit) ile eş zamanlı kullanımı, fluvastatinin ya da diğer lipid düşürücü ilacın biyoyararlanımı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Bununla birlikte, diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerini

bu moleküllerden herhangi biriyle birlikte kullanan hastalarda artmış bir miyopati riski gözlemlendiği için, bu kombinasyonlar dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İtrakonazol ve eritromisin:

Fluvastatinin, güçlü CYP 3A4 inhibitörleri olan itrakonazol ve eritromisinle birlikte kullanımının fluvastatinin biyoyararlanımı üzerine minimal etkileri vardır. Bu enzimin fluvastatinin metabolizmasında minimum bir rolü olduğu dikkate alındığında, diğer CYP3A4 inhibitörlerinin (ör: ketokonazol, siklosporin) fluvastatinin biyoyararlanımını etkilemesi beklenmez.

Flukonazol:

Daha önceden flukonazol (CYP2C9 inhibitörü) ile tedavi edilen sağlıklı gönüllülere fluvastatin verilmesi sonucunda fluvastatinin maruziyetinde ve pik konsantrasyonunda yaklaşık %84 ve %44 oranında bir artış gözlenmiştir. Daha önceden 4 gün boyunca flukonazol ile tedavi edilen hastalarda fluvastatinin güvenlik profilinin değiştiğine dair bir klinik kanıt elde edilmemiş olmakla birlikte, fluvastatin flukonazol ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin:

Renal transplant hastalarında yapılan çalışmalar, fluvastatinin (günde 40 mg'a kadar) biyoyararlanımının stabil siklosporin rejimlerinde olan hastalarda klinik olarak anlamlı bir düzeyde yükselmediğini göstermektedir. LESCOL'un (80 mg fluvastatin) stabil siklosporin rejimlerinde olan renal transplant hastalarına verildiği diğer bir çalışmadan elde edilen bulgular fluvastatin maruziyetinin [EAA(Eğri altı alan)] ve maksimum konsantrasyonunun (C_{maks}) sağlıklı gönüllülerde elde edilen geçmiş verilere kıyasla 2 misli arttığını göstermiştir. Fluvastatin düzeylerindeki bu artışlar klinik açıdan anlamlı olmamakla birlikte, bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Safra asidi sekestranları:

Reçinenin ilaca bağlanması nedeniyle oluşabilecek anlamlı bir etkileşimi önlemek için, fluvastatin reçineden (örneğin; kolestiramin) en az 4 saat sonra alınmalıdır.

Rifampisin (rifampin):

Önceden rifampisinle (rifampin) tedavi edilen sağlıklı gönüllülere fluvastatin verildiğinde fluvastatinin biyoyararlanımı %50 oranında azalmıştır. Şu anda uzun vadeli rifampisin tedavisi gören (örneğin, tüberküloz tedavisi) hastalarda fluvastatinin lipid düzeylerini düşürme etkililiğinin değiştiğine ilişkin klinik bir kanıt olmamakla birlikte, lipid düzeylerinde yeterli bir düşüş sağlamak için fluvastatin dozunun uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Histamin H₂-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri:

Fluvastatinin simetidin, ranitidin ya da omeprazolle birlikte kullanımı fluvastatinin biyoyararlanımında bir artışa neden olur, ancak bu artış klinik açıdan anlamlı değildir. İlave etkileşme çalışmaları yapılmamış olmakla birlikte, diğer H₂ reseptör antagonistleri / proton pompası inhibitörlerinin fluvastatinin biyoyararlanımını etkilemesi beklenmemektedir.

Fenitoin:

Fenitoinin fluvastatinin farmakokinetiği üzerindeki minimal etkisi, bu ilaçlar birlikte kullanıldığında fluvastatin dozunda ayarlama yapmanın gerekli olmadığını göstermektedir.

Kardiyovasküler ajanlar:

Fluvastatin propranolol, digoksin, losartan ya da amlodipin ile eş zamanlı olarak kullanıldığında, klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler meydana gelmemektedir. Farmakokinetik verilere dayalı olarak, fluvastatin bu ajanlarla birlikte kullanıldığında herhangi bir izlem ya da doz ayarlaması gerekli değildir.

Fluvastatinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Siklosporin:

Eş zamanlı olarak kullanıldıklarında, LESCOL (40 mg fluvastatin) ya da LESCOL XL'in (80 mg fluvastatin) siklosporinin biyoyararlanımı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (ayrıca bkz. Diğer ilaçların fluvastatin üzerindeki etkileri).

Kolşisinler:

Fluvastatin ve kolşisinler arasındaki farmakokinetik etkileşmeye ilişkin herhangi bir bilgi mevcut değildir. Fakat, bu ilaçların eş zamanlı kullanımı ile kas ağrısı ve güçsüzlüğü ve rabdomiyoliz de dahil olmak üzere, anekdot olarak miyotoksisite bildirilmiştir.

Fenitoin:

Fluvastatin ile eş zamanlı kullanım sırasında fenitoin farmakokinetiğinde gözlenen değişimler genel olarak küçük ve klinik olarak anlamsız değişimlerdir. Bu nedenle, fluvastatin ile eş zamanlı kullanım sırasında fenitoin plazma düzeylerinin rutin olarak izlenmesi yeterlidir.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri:

Sağlıklı gönüllülerde, fluvastatinin ve varfarinin (tek doz) birlikte kullanımı tek başına varfarin kullanımına kıyasla varfarinin plazma düzeylerini ve protrombin sürelerini olumsuz etkilememiştir. Ancak, fluvastatinle birlikte varfarin ya da diğer kumarin türevlerini kullanan hastalarda çok nadiren kanama epizotları ve/veya artmış protrombin süreleri bildirilmiştir. Varfarin ya da diğer kumarin türevlerini kullanan hastalarda fluvastatin tedavisine başlanırken, tedavi sonlandırılırken ya da dozunda değişiklik yapılırken protrombin sürelerinin izlenmesi önerilmektedir.

Oral antidiyabetik ilaçlar:

İnsüline bağımlı olmayan (tip 2) diyabet (NIDDM) için oral sülfonilüre (glibenklamid [gliburid], tolbutamid) tedavisi gören hastalarda, fluvastatin ilavesi glisemik kontrolde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmamaktadır.

Glibenklamid ile tedavi edilen NIDDM hastalarında (n=32), fluvastatin uygulaması (14 gün süresince günde iki kere 40 mg) glibenklamidin ortalama C_{max} , EAA ve $t_{1/2}$ değerlerini sırasıyla %50, %69 ve %121 oranında artırmıştır. Glibenklamid (günde 5 ila 20 mg) fluvastatinin ortalama C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %44 ve %51 oranında artırmıştır. Bu çalışmada, glukoz, insülin ve C-peptid düzeylerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Fakat, glibenklamid (gliburid) ve fluvastatin ile eş zamanlı tedavi gören hastalar fluvastatin dozu günde 80 mg'a çıkarıldığında uygun şekilde izlenmeye devam edilmelidir.

Klopidogrel

Fluvastatin, klopidogrelin anti-trombosit agregasyonu aktivitesini etkilememiştir. Bu nedenle fluvastatin ve klopidogrel herhangi bir dozaj ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Fluvastatin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

LESCOL, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Gebelik dönemi

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol ve muhtemelen kolesterolden türetilen diğer biyolojik olarak aktif maddelerin sentezini azalttığı için, hamile kadınlara verildiklerinde fetüse zarar verebilirler. Bu nedenle LESCOL, gebelik sırasında kontrendikedir.

Bir hasta LESCOL kullanırken hamile kalırsa, tedavi sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

LESCOL, emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda yapılan ve dişilerde 0.6, 2 ve 6 mg/kg/gün, erkeklerde ise 2, 10 ve 20 mg/kg/gün doz düzeylerinin kullanıldığı bir çalışmada, fluvastatin fertilite ya da üreme performansı üzerinde herhangi bir advers etkiye yol açmamıştır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Fluvastatinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi yoktur.

4.8.İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları minör gastrointestinal semptomlar, uykusuzluk ve baş ağrısıdır.

Advers reaksiyonlar, en sık gözlenenler ilk sırada olmak üzere, aşağıdaki sınıflama (medDRA system organ sınıfı) kullanılarak sıklıklarında göre sıralanmaktadır. Her bir sıklık grubu içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyete göre sunulmaktadır. Ayrıca, aşağıdaki sınıflandırma (CIOMS III) kullanılarak her bir advers ilaç reaksiyonuna karşılık gelen sıklık

kategori de belirtilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan bir ciddiye sırasına göre listelenmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:
Trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:
Aşırı duyarlılık reaksiyonları (deri doküntüsü, ürtiker)

Çok seyrek:
Anafilaktik reaksiyon.

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın:
Uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:
Baş ağrısı.

Çok seyrek:
Temelde yatan hiperlipidemik bozukluklarla da ilişkili olduğu bilinen parestezi, distezi, hipostezi.

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek:
Vaskülit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın:
Hazımsızlık, karın ağrısı, mide bulantısı.

Çok seyrek:
Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek:
Hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek:
Diğer deri reaksiyonları (örneğin; egzama, dermatit, büllöz egzantem), yüzde ödem, anjiyoödem.

Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek:

Miyalji, kas güçsüzlüğü, miyopati.

Çok seyrek:

Rabdomiyoliz, miyozit, lupus eritematöz benzeri reaksiyonlar.

Araştırmalar

Yaygın:

Kanda kreatin fosfokinaz artışı ve kanda transaminaz artışı

Spontan raporlardan ve literatür vakalarından elde edilen diğer advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka raporları ve literatür vakaları yoluyla LESCOL'ün pazarlama sonrası deneyiminden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar boyutu belli olmayan bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirildiğinden, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek olası değildir ve bu nedenle bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Advers reaksiyonlar her bir sistem organ sınıfının içinde azalan ciddiyete göre sunulmaktadır.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Bilinmiyor:

Eretil fonksiyon bozukluğu (impotans)

Diğer statinlerin kullanımıyla aşağıdaki yan etkiler görülmüştür:

Uyku bozuklukları (uykusuzluk ve kabuslar dahil)

Hafıza kaybı

Cinsel fonksiyon bozuklukları

Depresyon

Özellikle uzun süreli tedavide seyrek interstisyel akciğer hastalığı vakaları (bkz. Bölüm 4.4)

Pediyatrik hastalar:

Fluvastatinin heterozigot kalıtsal hiperkolesterolemili çocuk ve adolesanlardaki iki klinik çalışmada değerlendirilen güvenilirlik profili yetişkinlerde gözlenenle benzerlik göstermiştir. Her iki klinik çalışmada da, tüm çocuklar ve adolesanlarda normal bir gelişim ve cinsel olgunlaşma gözlenmiştir.

Laboratuvar bulguları:

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve diğer lipid düşürücü ilaçlarla ilişkili olarak karaciğer fonksiyonunda biyokimyasal anormallikler gözlenmiştir. Az sayıda hastada (%1-2), transaminaz düzeylerinin normalin üst sınırının (NÜS) 3 mislinin üzerine çıktığı doğrulanmıştır.

Çok az sayıda hastada (%0.3 ila %1.0), KK düzeylerinde 5 x NÜS'ün üzerinde belirgin yükselmeler gözlenmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiperkolesterolemili 40 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, 2 hafta süresince LESCOL XL 80 mg tablet olarak verilen, 320 mg/gün'e kadar (her doz grubunda, n=7) dozlar iyi tolere edilmiştir. LESCOL ile doz aşımında spesifik bir tedavi mevcut değildir. Aşırı doz durumunda, hasta ~~vaka~~ semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiği şekilde uygun önlemler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve serum kreatinin düzeyleri takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri
ATC Kodu: C10AA04

Fluvastatin tamamen sentetik kolesterol düşürücü bir ajan olup, HMG-CoA'nın kolesterol de dahil olmak üzere, sterollerin ön maddesi olan mevalonata dönüştürülmesinden sorumlu enzim, HMG-CoA redüktazın kompetitif bir inhibitörüdür. Fluvastatin ana etkisini karaciğerde göstermekte olup, biri farmakolojik aktiviteye sahip 2 eritro enansiyomerin rasemik bir karışımıdır. Kolesterol biyosentezinin inhibisyonu karaciğer hücrelerindeki kolesterolü azaltır ki bu LDL reseptörlerinin sentezini uyarır ve böylelikle LDL partiküllerinin tutulumunu artırır. Bu mekanizmaların nihai sonucu plazma kolesterol konsantrasyonu azalır.

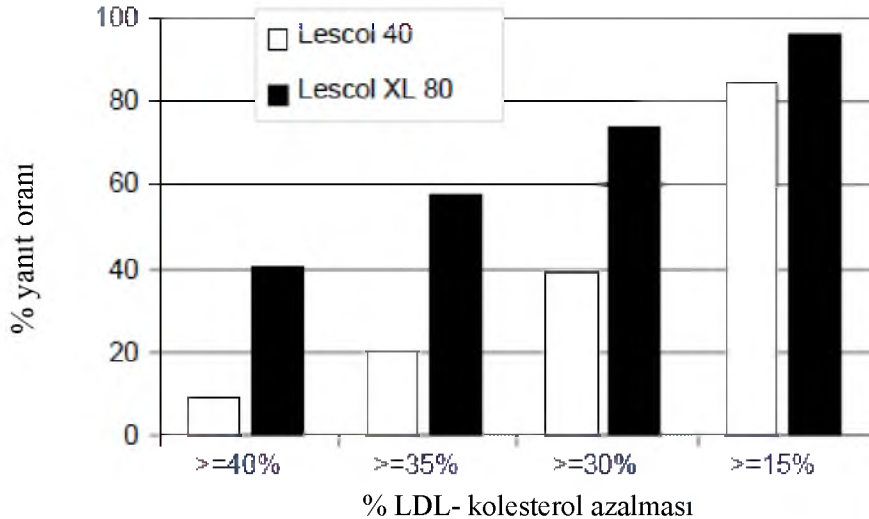
LESCOL, primer hiperkolesterolemili ve karma dislipidemili hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein-B ve trigliserid (TG) düzeylerinin düşürür ve HDL-kolestrolü artırır. Terapötik yanıt 2 hafta içerisinde iyi düzeyde sağlanır ve maksimum yanıt da tedavinin başlangıcını takiben 4 hafta içerisinde elde edilir ve kronik tedavi süresince sürdürülür.

Primer hiperkolesterolemili ya da karma dislipidemili yaklaşık 1700 hastada gerçekleştirilen çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü üç çalışmada, LESCOL XL 80 mg 24 haftalık süreçte yatmadan önce ya da günde iki kere verilerek LESCOL 40 mg ile karşılaştırılmıştır.

Maksimum tedavi yanıtına erişildiğinde gözlenen yanıt oranları LESCOL 40 mg (ortalama LDL- kolesterol düşüşü: %26) ve LESCOL XL 80 mg (ortalama LDL- kolesterol düşüşü: %36) için Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1

4. haftada LDL- kolesterol'deki yüzde azalma kategorisine göre yanıt oranları (Karşılaştırmalı 3 yüksek doz çalışmasından elde edilen bulgular birleştirilmiştir)



Bu çalışmalarda, LESCOL/LESCOL XL 24 haftalık tedavinin sonunda total - kolesterol, LDL- kolesterol, apolipoprotein-B ve trigliserid düzeylerini doza bağlı bir şekilde anlamlı olarak düşürmüş ve HDL- kolesterolü artırmıştır.

LESCOL XL 80 mg'a randomize edilen 857 hastadan, ≥ 200 mg/dl başlangıç plazma trigliserit düzeyleri ile tanımlandığı üzere primer karma dislipidemisi (Fredrickson Tip IIb) olan 271

hasta trigliserit düzeyinde ortalama %25'lik bir düşüş göstermiştir. Bu hastalarda, LESCOL XL HDL- kolesterolde %13 oranında anlamlı artışlar sağlamıştır. Ayrıca total-kolesterol, LDL-kolesterol ve apolipoprotein-B'de de anlamlı azalmalar sağlanmıştır.

Lipoprotein ve Koroner Ateroskleroz Çalışmasında (LCAS), koroner arter hastalığı ve hafif ila orta dereceli hiperkolesterolemisi olan (başlangıç LDL- kolesterol değeri: 115 - 190 mg/dl) erkek ve kadın hastalarda (35 ila 75 yaş arası) kantitatif koroner anjiyografi ile fluvastatinin koroner ateroskleroz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu randomize, çift kör, kontrollü klinik çalışmada, 429 hasta 40 mg/gün fluvastatin ya da plasebo ile tedavi edilmiştir. Kantitatif koroner anjiyogramlar başlangıçta ve 2.5 yıllık tedavinin sonunda değerlendirilmiştir.

Fluvastatin tedavisi 2.5 yıllık süreçte, koroner ateroskleroz lezyonlarının ilerlemesini 0.07 mm yavaşlatmıştır.

LESCOL Girişim Önleme Çalışmasında (LIPS), çok farklı kolesterol düzeyleri (başlangıç TC: 3.5 ila 7.0 mmol/l) ve koroner kalp hastalığı olan kadın ve erkeklerde (18 ila 80 yaş arası) fluvastatinin majör istenmeyen kardiyak olaylar (MACE) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 4 yıl süresince verilen günde 80 mg fluvastatin (N=844) ilk MACE riskini plaseboya (N=833) kıyasla anlamlı olarak %22 oranında (p=0.013) düşürmüştür. Bu faydalı etkiler özellikle diyabetli hastalarda ve çoklu damar hastalığı olan kişilerde dikkate değer bulunmuştur. Fluvastatin tedavisi kardiyak ölüm ve/veya miyokard infarktüsü riskini %31 oranında düşürmüştür (p=0.065).

Pediyatrik hastalar

İki açık etiketli doz titrasyon çalışmasında (ZA01 ve 2301), heterozigot kalıtsal hiperkolesterolemili toplam 113 çocuk ve adolesanda 2 yıllık bir tedavi sürecinde 20 ila 80 mg'lık dozlarda verilen fluvastatinin etkililiği ve güvenliliği incelenmiştir.

Çalışmaya heterozigot kalıtsal hiperkolesterolemi teşhisi konmuş 9 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir:

Fluvastatin tedavisine ilk hafta için 20 mg'lık dozda başlanmış ve LDL-kolesterol düzeylerinin > 3.2 mmol/l ya da 3.4 mmol/l olması durumunda, doz sırasıyla 40 mg'a (6 hafta arayla) ve daha sonra 80 mg'a (iki kere 40 mg kapsül ya da 80 mg uzatılmış salımlı tablet) çıkarılmıştır.

Fluvastatin 2 yıllık takip sürecinde total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein-B ve trigliserit plazma düzeylerini anlamlı olarak düşürmüş ve HDL-kolesterolü artırmıştır.

Her iki çalışmada da, tüm hastalarda normal bir gelişim ve cinsel olgunlaşma gözlenmiştir.

Fluvastatin 9 yaşın altındaki çocuklarda incelenmemiştir.

Bu çalışmalar, çocuklarda statin tedavisine erken başlamanın kardiyovasküler sonuçlarına ilişkin çıkarımlarda bulunulmasına olanak vermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Fluvastatin sodyum, bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüdür.

Fluvastatin sodyum, beyaz ila soluk sarı arası renkli bir tozdur. Metanol, etanol ve suda çözünür.

Emilim:

Fluvastatin, çözeltinin gönüllerde aç karnına oral yoldan uygulamasından sonra hızla ve tamamen (%98) emilmiştir. LESCOL XL 80'in oral yoldan uygulanmasından sonra fluvastatinin ortalama kalış süresi yaklaşık olarak 4 saat artarken, kapsüllerle karşılaştırıldığında, fluvastatinin emilim hızı yaklaşık %60 daha yavaş olmuştur. Tok karnına uygulandığında, ilaç daha düşük bir hızda emilmiştir.

Dağılım:

Fluvastatin asıl etkisini, metabolizmasında rol alan ana organ olan karaciğerde gösterir. Sistemik kan konsantrasyonlarıyla ölçülen mutlak biyoyararlanımı %24 düzeyindedir. İlacın görünen dağılım hacmi (V_z/f) 330 litredir. Dolaşımdaki ilacın %98'den fazlası plazma proteinlerine bağlanır ve bu bağlanma fluvastatin konsantrasyonundan ya da varfarin, salisilik asit ve gliburid varlığından etkilenmez.

Biyotransformasyon:

Fluvastatin esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Kan dolaşımındaki önemli bileşenleri fluvastatin ve farmakolojik olarak inaktif olan N-desizopropil-propiyonik asit metabolitidir. Hidroksile metabolitler farmakolojik olarak aktiviteye sahiptirler ama sistemik olarak dolaşıma katılmazlar. Fluvastatinin insanlarda hepatik metabolizma yolu olarak aydınlatılamamıştır. Fluvastatin biyotransformasyonu için çeşitli alternatif sitokrom P450 (CYP450) yolları vardır ve bu nedenle fluvastatin metabolizması advers ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemli bir nedeni olan CYP450 inhibisyonuna göreceli olarak duyarsızdır.

Ayrıntılı birkaç *in vitro* çalışmada fluvastatinin yaygın CYP izoenzimleri üzerindeki inhibisyon potansiyeli araştırılmıştır. Fluvastatin, yalnızca CYP2C9 tarafından metabolize edilen bileşiklerin metabolizmasını inhibe etmektedir. Bu durumda diklofenak, fenitoin, tolbutamid ve varfarin gibi CYP2C9 substratı olan bileşikler ve fluvastatin arasındaki var olması gereken kompetitif etkileşim potansiyeline rağmen, klinik veriler bu etkileşimin olasılık dışı olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere ³H-fluvastatin uygulamasının ardından, radyoaktivitenin atılma oranı idrarda yaklaşık %6 ve feçeste %93 düzeyindedir ve atılan toplam radyoaktivitenin %2'sinden daha azından fluvastatin sorumludur. İnsanlarda fluvastatinin plazma klirensi (CL/f) 1.8 ± 0.8 l/dakika olarak hesaplanmıştır. Kararlı durum plazma konsantrasyonları, günlük 80 mg uygulamasından sonra fluvastatin birikimine ilişkin hiçbir belirti göstermemiştir. LESCOL 40 mg oral uygulamasından sonra, fluvastatinin terminal atılım yarılanma ömrü 2.3 ± 0.9 saattir.

Fluvastatin akşam yemeği ile birlikte ya da akşam yemeğinden 4 saat sonra uygulandığında EAA değerlerinde anlamlı herhangi bir fark gözlemlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Fluvastatinin plazma konsantrasyonları genel popülasyonda yaş ya da cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Ancak, kadınlarda ve yaşlı kişilerde tedaviye yanıtın arttığı gözlemlenmiştir.

Fluvastatin, esas olarak biliyer yoldan elimine edildiği ve anlamlı düzeyde presistemik metabolizmaya maruz kaldığı için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç birikimi potansiyeli söz konusudur (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, yinelenen doz toksisitesi, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmaları dahil olmak üzere geleneksel çalışmalar, hastalar için farmakolojik etki mekanizması nedeniyle beklenenler dışında başka risklere işaret etmemiştir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri için ortak olan toksisite çalışmalarında çeşitli değişiklikler saptanmıştır. Klinik gözlemlere dayalı olarak karaciğer fonksiyon testleri halen önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Hayvanlarda görülen daha ileri düzeyde toksisite, insanlardaki kullanım açısından anlamlı değildir ya da maksimum insan maruziyetinin yeterince üzerindeki maruziyet düzeylerinde meydana geldiği için klinik kullanım açısından pek bir anlam ifade etmemektedir. Embriyo gelişiminde kolesterolün rolüyle ilgili teorik değerlendirmelere rağmen hayvan çalışmaları fluvastatinin embriyotoksik ve teratojenik potansiyeline işaret etmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristalize selüloz
- hipromelloz/hidroksipropil metil selüloz
- hidroksipropil selüloz
- potasyum hidrojen karbonat/potasyum bikarbonat,
- povidon
- magnezyum stearat,
- sarı demir oksit (E 172)
- titanyum dioksit (E 171)
- makrogol 8000

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Tabletler nemden korumak için kullanılına kadar blister paketin içerisinde tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/Alu/PVC blister

Herbirinde 7 yavaş salımlı tablet olan 4 adet çift taraflı alüminyum blisterler.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 560 10 00
Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

113/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2003

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ