

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lescol XL, 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine on fluvastatiin (fluvastatiinnaatriumina).

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 84,24 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 80 mg vabale fluvastatiinhappele.

INN. *Fluvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Kollased ümmargused kergelt kumerate külgedega faasitud servadega ligikaudu 10 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus "LE" ja teisel küljel "NVR".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Düslipideemia

Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi täiskasvanutel täiendavalt dieedile, kui dieedi muutmine ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Sekundaarne preventioon südame isheemiatõve korral

Raskete kardiaalsete tüsistuste sekundaarne preventioon südame isheemiatõvega täiskasvanutel pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Düslipideemia

Enne ravi alustamist Lescol XLiga tuleb kohandada standardne kolesteroolitaset langetav dieet, mida tuleb ravi ajal jätkata.

Alg- ja säilitusannused tuleb määrata individuaalselt vastavalt LDL-kolesterooli algväärtustele ja ravi eesmärgile.

Soovitatav annus on vahemikus 20...80 mg ööpäevas. Patsientidel, kes vajavad LDL-kolesterooli taseme langetamist väärtuseni < 25%, võib kasutada algannust 20 mg fluvastatiini üks kord öhtuti.

Patsientidel, kes vajavad LDL-kolesterooli taseme langetamist \geq 25%, on soovitatav algannus 40 mg fluvastatiini üks kord öhtuti.

Annust võib suurendada kuni 80 mg-ni ööpäevas, mis manustatakse ühekordse annusena (üks Lescol XL 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett) mistahes ajal päeva jooksul või annuses 40 mg fluvastatiini kaks korda ööpäevas (40 mg hommikul ja 40 mg õhtul).

Maksimaalne lipiidide sisalduse vähenemine antud annustega saavutatakse 4 nädala jooksul. Annuseid tuleb kohandada 4-nädalaste või pikemate perioodide järel.

Koronaartõve sekundaarne preventatsioon

Koronaartõvega patsientidele pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni on sobiv ööpäevane annus 80 mg.

Lescol XL on efektiivne monoterapiana. Kui Lescol XLi kombineeritakse kolestüramiini või teiste resiinidega, tuleks fluvastatiini manustada vähemalt 4 tundi pärast resiini, vältimaks olulist koostoimet fluvastatiini seondumisel resiiniga. Kui on vajalik fibraadi või niatsiini samaaegne manustamine, tuleb hoolega kaaluda kaasuvast ravist saadava kasu ja riski suhet (kasutamine koos fibraadi või niatsiiniga vt lõik 4.5).

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Enne ravi alustamist fluvastatiiniga heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 9-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel, peab patsiendi viima standardsele kolesteroolitaset langetavale dieedile, mida tuleb ravi ajal jätkata.

Soovitav algannus on 20 mg fluvastatiini. Ravimi annuseid tuleb kohandada 6-nädalaste intervallidega. Annused tuleb määrata individuaalselt, vastavalt LDL-kolesterooli algtasemele ja soovitud ravieesmärgile. Maksimaalne ööpäevane annus on 80 mg, manustatuna kas 40 mg fluvastatiini kaks korda ööpäevas või ühe Lescol XL 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastava tabletina üks kord ööpäevas.

Fluvastatiini kasutamist koos nikotiinhappe, kolestüramiini või fibraatidega ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Lescol XLi kasutamist on uuritud ainult 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel.

Neerukahjustus

Lescol XL metaboliseerub maksas ja vähem kui 6% manustatud annusest eritub uriiniga. Fluvastatiini farmakokineetika ei muutu kerge kuni raske neerupuudulikkuse korral, mistõttu nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, sellegipoolest, piiratud kogemuse tõttu annusega > 40 mg ööpäevas raske neerukahjustuse korral (CrCL <0,5 ml/s või 30 ml/min), tuleb nende annustega alustada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Lescol XL on vastunäidustatud ägeda maksahaiguse või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiva tõusu korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Lescol XL tablette võib võtta koos toiduga või ilma ning need tuleb neelata alla tervelt koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Lescol XL on vastunäidustatud patsientidel,

- kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;

- kellel esineb äge maksahaigus või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiv tõus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8);
- raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

Turuletulekujärgselt on mõnede statiinidega, kaasa arvatud Lescol XL, kirjeldatud fataalseid ja mittefataalseid maksapuudulikkuse juhtumeid. Kuigi põhjuslikku seost Lescol XL raviga ei ole leitud, tuleb patsiente instrueerida teavitama igast potentsiaalsest maksapuudulikkuse sümptomist või tunnusest (nt iiveldus, oksendamine, söögiisu kaotus, kollatõbi, ajufunktsiooni kahjustumine, kergesti tekkivad sinikad või veritsemine) ja tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Nagu teiste lipiidide taset langetavate ravimite puhul, on enne ravi algust ning 12. nädalal pärast ravi alustamist või annuse suurendamisel ja perioodiliselt ravi käigus kõikidel patsientidel soovitatav teha maksafunktsiooni testid. Juhul, kui aspartaataminotransferaasi võialaniinaminotransferaasi aktiivsus ületab püsivalt 3 korda normi ülemise piiri, tuleb ravi lõpetada. Väga harvadel juhtudel on tekkinud ravimist põhjustatud hepatiit, mis möödus pärast ravi lõpetamist.

Ettevaatlik tuleb olla Lescol XLi manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis maksahaigus või alkoholi liigtarvitamine.

Skeletilihased

Fluvastatiini kasutamisel on harva teatatud müopaatiat. Müosiidist ja rbdomüolüüsist on teatatud väga harva. Müopaatiat, müosiiti või rbdomüolüüsi tuleb kahtlustada patsientidel, kellel esineb seletamatu difuusne lihasvalu, lihashellus või lihasnõrkus ja/või seerumi kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse märkimisväärne tõus. Seepärast tuleb soovitada patsientidele, et nad teataksid kohe seletamatust lihasvalust, lihashellusest või lihasnõrkusest, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.

Teatud statiinidega toimuva ravi ajal või selle järgselt on väga harva teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia esinemisest. Kliiniliselt iseloomustab immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

Koostoime fusidiinhappega

Lescol XLi ei tohi kasutada koos fusidiinhappe süsteemsete vormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel süsteemse fusidiinhappe kasutamist peetakse oluliseks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Teatatud on rbdomüolüüsi juhtumitest (kaasa arvatud mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said fusidiinhapet kombinatsioonis statiiniga (vt lõik 4.5). Patsiendil tuleb soovitada pöörduda kohe arsti poole, kui tekivad lihaste nõrkuse, valu või helluse sümptomid.

Statiinravi võib uuesti alustada pärast seitsme päeva möödumist viimasest fusidiinhappe annusest.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, näiteks raskete infektsioonide ravis, tuleb Lescol XLi ja fusidiinhappe koosmanustamise vajalikkust kaaluda iga juhtumi puhul eraldi ning hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Kreatiinkinaasi määramine

Hetkel ei ole tõendatud, et statiinravi saavatel asümptomaatilistel patsientidel oleks vajalik rutiinselt jälgida plasma üldist CK-d või teisi lihasensüüme. Kui peetakse vajalikuks CK määramist, siis ei tohi seda teha pärast pingutust nõudvat füüsilist aktiivsust või muud tõenäoliselt CK tõusu põhjustavat asjaolu, mis võiksid tingida tulemuste väärtõlgendamise.

Enne ravi

Nagu kõigi teistegi statiinide puhul, peab arst fluvastatiini ravi määrama ettevaatusega patsientidele, kes on dispooneeritud rabdomüolüüsile ja selle tüsistustele. CK määramine on enne fluvastatiinravi alustamist vajalik järgmistel juhtudel:

- neerukahjustus,
- hüpotüreosis,
- anamneesis või perekonnaanamneesis pärilike lihashaiguste esinemine,
- anamneesis lihaskahjustus statiin- või fibraatravi foonil,
- alkoholi liigtarvitamine,
- sepsis,
- hüpotensioon,
- intensiivne lihastreening,
- ulatuslik kirurgia,
- rasked metaboolsed, endokriinsed või elektrolüütilised häired,
- eakatel (vanemad kui 70-aastased) tuleb kaaluda sellist määramist, kuna võivad esineda rabdomüolüüsi soodustavad teised tegurid.

Nendel juhtudel tuleb arvestada raviga kaasneva kasu/kahju suhet ning soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida. Kui CK tase on ravieelsega võrreldes märkimisväärselt tõusnud (üle 5 korra normi ülemisest piirist), tuleb tulemuse kinnitamiseks teha 5...7. päeval kordusanalüüsid. Kui tase on endiselt kõrge (üle 5 korra normi ülemisest piirist), ei tohi raviga alustada.

Ravi foonil

CK taseme määramine on vajalik, kui fluvastatiini ravi käigus tekivad patsiendil lihassümptomid nagu valu, nõrkus või krampid. Ravi tuleb katkestada, kui CK väärtus on märkimisväärselt tõusnud (üle 5 korra normi ülemisest piirist).

Ravi katkestamist tuleks kaaluda, kui esinevad rasked lihassümptomid, mis segavad igapäevast elu, isegi kui CK tase on tõusnud kuni 5 korda normi ülemisest piirist.

Kui sümptomid taanduvad ning CK tase normaliseerub, võib kaaluda ravi fluvastatiini või mõne teise statiiniga uuesti kasutuselevõttu väikseima annusega ja pideva järelvalve all.

On teatatud, et suurem müopaatia oht on patsientidel, kes võtavad immunosupressiivseid ravimeid (sh tsüklosporiin), fibraate, nikotiinhapet või erütromütsiini koos teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Turuletulekujärgselt on teatatud üksikutest müopaatia juhtudest fluvastatiini ja tsüklosporiini ning fluvastatiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel. Sellist kaasuvat ravi saavatel patsientidel tuleb Lescol XLi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse üksikjuhtusid (vt lõik 4.8). Tunnused võivad olla hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise tervisliku seisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui esineb kahtlus, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb ravi statiiniga lõpetada.

Diabeet

Mõningad tõendid näitavad, et statiinid kui ravimklass tõstavad vere glükoositaset ja võivad mõnedel kõrge diabeediriskiga patsientidel tekitada hüperglükeemia taseme, kus on kohane ametlik diabeediravi. Selle riski kaalub siiski üles vaskulaarse riski vähenemine statiinraviga ja seetõttu ei tohiks see olla põhjus statiinravi katkestamiseks. Kõrgema riskiga patsiente (paastuvere glükoositaset 5,6 kuni 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tõusnud triglütseriidide sisaldus, hüpertensioon) tuleb vastavalt kohalikele ravijuhistele jälgida nii kliiniliste kui biokeemiliste näitajate suhtes.

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud ravimi efektiivsust ja ohutust pikema kui kaheaastase raviperioodi jooksul. Puuduvad andmed mõju kohta füüsilisele, vaimsele ja seksuaalsele arengule

pikemaajalise ravi korral. Lapseeas rakendatud Lescol XL-ravi pikaajalist toimet haigestumuse ja suremuse vähendamisel täiskasvanueas ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Fluvastatiini on uuritud ainult 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (üksikasju vt lõik 5.1). Kuna kogemus prepuberteedialiste lastega on väga väike, tuleb selle grupi patsientidel enne ravi alustamist hoolikalt hinnata võimalike riskide ja kasu suhet.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Fluvastatiini kasutamise kohta patsientidel, kellel esineb väga harv homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, andmed puuduvad.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fibraadid ja niatsiin

Besafibraadi, gemfibrosiili, tsiprofibraadi või niatsiini (nikotiinhape) manustamine koos fluvastatiiniga ei avalda kliiniliselt olulist toimet fluvastatiini ega teiste lipiiditaset langetavate ravimite biosaadavusele. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos mõne nimetatud molekuliga saanud patsientidel on täheldatud suurenenud müopaatia ja/või rabdomüolüüsi riski, tuleb hoolega kaaluda samaaegsest ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske ning kasutada selliseid kombinatsioone ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Kolhitsiin

Kolhitsiini samaaegsel manustamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud müotoksilisust, kaasa arvatud lihasvalu ja -nõrkust ning rabdomüolüüsi. Hoolega tuleb kaaluda samaaegsest ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske ning kasutada selliseid kombinatsioone ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Siirdatud neeruga patsientidega läbiviidud uuringud näitavad, et stabiilses annuses tsüklosporiini saavatel patsientidel ei suurene fluvastatiini (kuni 40 mg ööpäevas) biosaadavus kliiniliselt olulisel määral. Ühe teise uuringu tulemuste põhjal, kus Lescol XLi tablette (80 mg fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid) manustati stabiilset tsüklosporiinravi saavatele siirdatud neeruga patsientidele, suurenesid fluvastatiini ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) kaks korda, võrreldes tervete isikute varasemate andmetega. Kuigi fluvastatiini kontsentratsioonide sellised suurenemised ei olnud kliiniliselt olulised, tuleb seda kombinatsiooni kasutada ettevaatusega. Koos tsüklosporiiniga kasutamisel peab fluvastatiini alg- ja säilitusannus olema nii väike kui võimalik.

Lescol XL tabletid (80 mg fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid) ei mõjuta koosmanustamisel tsüklosporiini biosaadavust.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Tervetel vabatahtlikel fluvastatiini ja varfariini (üksikannus) kooskasutamine ei mõjutanud ebasoodsalt varfariini sisaldust plasmas ja protrombiini aega, võrreldes ainult varfariini kasutamisega. Siiski on väga harva teatatud üksikutest verejooksudest ja/või protrombiiniaja suurenemisest patsientidel, kellele manustati fluvastatiini samaaegselt varfariini või teiste kumariini derivaatidega. Varfariini või teisi kumariini derivaate võtvatel patsientidel on soovitatav fluvastatiin-ravi alustamisel, lõpetamisel või annuse muutmisel jälgida protrombiiniaega.

Rifampitsiin

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, keda eelnevalt raviti rifampitsiiniga (rifampiin), vähenes fluvastatiini biosaadavus ligikaudu 50%. Kuigi praegu puudub kliiniline tõendus selle kohta, et rifampitsiini samaaegne manustamine vähendab fluvastatiini lipiiditaset langetavat toimet, peaks

fluvastatiini soovitud toime saavutamiseks pikaajalist rifampitsiin-ravi saavatel patsientidel (nt tuberkuloosi ravis) fluvastatiini annust kohandama.

Suukaudsed diabeedivastased ravimid

Patsientidel, kes saavad suukaudseid sulfonüüluurea preparaate (glibenklamiid (gliburiid), tolbutamiid) insuliinsõltumatu (II tüüpi) diabeedi raviks, ei põhjusta fluvastatiini lisamine glükeemilise kontrolli kliiniliselt olulisi muutusi. Glibenklamiidiga ravitud II tüüpi diabeediga patsientidel (n=32) suurenesid fluvastatiini manustamisel (40 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) glibenklamiidi keskmised C_{max} , AUC ja $t_{1/2}$ vastavalt ligikaudu 50%, 69% ja 121%. Glibenklamiid (5...20 mg ööpäevas) suurendas fluvastatiini keskmiseid C_{max} ja AUC vastavalt 44% ja 51%. Selles uuringus ei muutunud glükoosi, insuliini ja C-peptiidi sisaldus. Kuid patsiente, kes saavad samaaegset ravi glibenklamiidi (gliburiid) ja fluvastatiiniga, tuleb vastavalt jälgida, kui fluvastatiini annus ületab 80 mg ööpäevas.

Sapphapete sekvestrandid

Fluvastatiini tuleb manustada vähemalt 4 tundi pärast resiini (nt kolestüramiin), et ära hoida oluline koostoime, mis on tingitud ravimi seondumisest resiinidega.

Flukonasool

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, keda oli eelnevalt ravitud flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitor), suurenesid fluvastatiini ekspositsioon ja maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 84% ja 44%. Kuigi puudusid kliinilised tõendid fluvastatiini ohutusprofiili muutumise kohta patsientidel, keda raviti eelnevalt 4 päeva flukonasooliga, peab fluvastatiini manustamisel koos flukonasooliga olema ettevaatlik.

Histamiin H2-retseptorite antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Fluvastatiini manustamisel koos tsimetidiini, ranitidiini või omeprasooliga suureneb fluvastatiini biosaadavus, millel ei ole siiski kliinilist tähtsust.

Fenütoin

Fluvastatiini samaaegsel manustamisel on fenütoini farmakokineetilised muutused suhteliselt väikesed ning ei ole kliiniliselt olulised. Seega piisab fluvastatiini samaaegsel manustamisel fenütoini plasmakontsentratsiooni rutiinsest jälgimisest.

Kardiovaskulaarsed ained

Propranolooli, digoksiini, losartaani, klopidogreeli või amlodipiini manustamisel koos fluvastatiiniga ei ilmne kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Farmakokineetiliste andmete põhjal fluvastatiini samaaegsel manustamisel nimetatud ravimitega ei ole jälgimine või annuse muutmise vajalik.

Itrakonasool ja erütromütsiin

Fluvastatiini samaaegne manustamine tugevatoimeliste tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitorite itrakonasooli ja erütromütsiiniga mõjutab fluvastatiini biosaadavust minimaalselt. Kuna see ensüüm osaleb fluvastatiini metabolismis vähesel määral, võib eeldada, et ka teised CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, tsüklosporiin) ei mõjuta tõenäoliselt fluvastatiini biosaadavust.

Fusidiinhape

Müopaatia, kaasa arvatud rabdomüolüüsi, risk võib suureneda süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegsel kasutamisel. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on seni teadmata. Teatatud on rabdomüolüüsist (kaasa arvatud mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said sellist kombinatsiooni.

Kui ravi süsteemse fusidiinhappega on vajalik, tuleb ravi Lescol XLiga katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. **Vt ka lõik 4.4.**

Greipfruudi mahl

Tuginedes andmetele, et fluvastatiinil ei ole koostoimeid teiste CYP3A4 substraatidega, ei ole oodatav ka koostoime greipfruudi mahлага.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui patsient rasestub Lescol XLi võtmise ajal, tuleb ravi katkestada.

Rasedus

Fluvastatiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid pidurdavad kolesterooli ja tõenäoliselt ka teiste kolesteroolist tekkivate bioloogiliselt aktiivsete ainete sünteesi, võib nende kasutamine raseduse ajal kahjustada loodet. Seetõttu on Lescol XL raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Prekliiniliste andmete põhjal on oodata fluvastatiini eritumist inimese rinnapiima. Fluvastatiini toime kohta vastsündinutele/imikutele ei ole piisavalt informatsiooni.

Lescol XL on imetavatele naistele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole leitud mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on kerged seedetrakti sümptomid, unetus ja peavalu.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on toodud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduste kaupa alates kõige sagedamini esinevast. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed reastatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks on iga kõrvaltoime sagedus esitatud sageduskategoorias, kasutades järgmist konventsiooni (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Ravimi kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv:	trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid (nahalööve, urtikaaria)
Väga harv:	anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	unetus
Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu
Väga harv:	paresteesia, düsesteesia, hüpesteesia, mis on teadaolevalt seotud ka kaasuva hüperlipideemiaga
Vaskulaarsed häired	
Väga harv:	vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Teadmata:	interstitsiaalne kopsuhaigus

Seedetrakti häired

Sage:	iiveldus, kõhuvalu, düspepsia
Väga harv:	pankreatiit
Teadmata*:	kõhulahtisus

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:	hepatiit
------------	----------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv:	angioödeem, näoturse ja teised nahareaktsioonid (nt ekseem, dermatiit, bulloosne eksanteem)
------------	---

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv:	müalgia, lihasnõrkus, müopaatia
Väga harv:	rabdomüolüüs, luupuse sarnane sündroom, müosiit
Teadmata:	immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata*:	erektsioonihäired
------------	-------------------

Uuringud

Sage:	vere kreatiniinfosfokinaasi tõus, vere transaminaaside aktiivsuse tõus
-------	--

* Lescol XL turuletulekujärgselt spontaanselt esitatud ja kirjandusel põhinevad kõrvaltoimed. Kuna need kõrvaltoimed on esitatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonist, siis ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata nende esinemissagedust ja seetõttu on esinemissagedus kategoriseeritud kui teadmata.

Mõnede statiinide puhul on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- unehäired, sealhulgas unetus ja hirmuunenäod;
- mälukaotus;
- seksuaalfunktsiooni häired;
- depressioon;
- diabeet: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (paastuvere glükoositaseme $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², tõusnud triglütseriidide sisaldus, anamneesis hüpertensioon);
- tendinopaatia, vahel tüsistusena kõõluserebend.

Lapsed**Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid**

Kahes avatud, kontrollgrupita kliinilises uuringus hinnati fluvastatiini ohutusprofiili heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 114-l lapsel ja noorukil, vanuses 9...17 aastat ning leiti, et see oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Kummaski uuringus ei täheldatud mõju kasvule ja seksuaalsele arengule. Siiski ei olnud need uuringud piisava võimsusega avastamaks ravi mistahes mõju selles valdkonnas.

Laboratoorsed näitajad

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja teiste lipiiditaset langetavate ravimite kasutamisel on täheldatud maksafunktsiooni biokeemiliste näitajate muutusi. Kontrollitud kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal ilmnis alaniinaminotransferaasi või aspartaataminotransferaasi tasemete tõus rohkem kui 3 korda normi ülemisest piirist 0,2% patsientidest, kes võtsid 20 mg fluvastatiini kapsleid ööpäevas, 1,5%...1,8% patsientidest, kes võtsid 40 mg fluvastatiini kapsleid ööpäevas, 1,9% patsientidest, kes võtsid Lescol XL 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ööpäevas ja 2,7%...4,9% patsientidest, kes võtsid 40 mg fluvastatiini kaks korda ööpäevas. Enamus patsientidest, kellel esinesid nende biokeemiliste näitajate muutused, olid asümptomaatilised. Märkimisväärne CK taseme tõus (rohkem kui 5 korda normi ülemisest piirist) esines väga väikesel osal patsientidest (0,3...1,0%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Senised kogemused fluvastatiini üleannustamise osas on piiratud. Lescol XLi üleannustamise puhul puudub spetsiifiline ravi. Kui peaks tekkima üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja seerumi CK taset.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: C10AA04

Fluvastatiin, täissünteetiline kolesteroolitaset langetav aine, on HMG-CoA-reduktaasi konkureeriv inhibiitor, mis muudab HMG-CoA mevalonaadiks – steroidide, sh kolesterooli, eelproduktiks. Fluvastatiini põhitoeime avaldub maksas ja ta on peamiselt kahe erütro-enantiomeeri ratsemaat, millest üks on farmakoloogiliselt aktiivne. Kolesterooli biosünteesi inhibeerimine vähendab kolesteroolisisaldust maksarakkudes, mis stimuleerib LDL-retseptorite sünteesi ja seega suurendab LDL-osakeste sidumist. Selle mehhanismi lõpptulemuseks on plasma kolesteroolitaseme alanemine.

Lescol XL vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemiaga patsientidel.

12 platseebokontrolliga uuringus manustati 1621-le tüüp IIa või tüüp IIb hüperlipoproteineemiaga patsiendile ainult Lescoli (fluvastatiini kapslid) ööpäevases annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg (40 mg kaks korda ööpäevas) vähemalt 6 nädala vältel. 24-nda nädala analüüsis ööpäevased annused 20 mg, 40 mg ja 80 mg tekitasid annusest sõltuva üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide taseme ning HDL-kolesterooli sisalduse suurenemise (vt tabel 2).

Lescol XLi (fluvastatiini 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette) manustati enam kui 800 patsiendile kolmes 24-nädalases pivotaalses uuringus aktiivse ravina ja võrreldi seda Lescol (fluvastatiini kapslid) 40 mg manustatuga üks või kaks korda ööpäevas. Lescol XL, manustatuna 80 mg üks kord ööpäevas, langetas märkimisväärselt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide ja apo-B taset (vt tabel 2).

Ravivastus on hästi tuvastatav kahe nädala jooksul ja maksimaalne ravivastus saavutatakse nelja nädala jooksul. Pärast neljanädalast ravi oli LDL-kolesterooli tase vähenenud keskmiselt 38% ja 24-ndal nädalal (tulemusnäitaja) oli LDL-kolesterooli tase vähenenud keskmiselt 35%. Täheledatai ka märkimisväärselt HDL-kolesterooli taseme tõusu.

Tabel 2 Lipiidide parameetrite keskmine muutus %-des 24. nädalal võrreldes algväärtusega. Platseebokontrolliga uuringud (20 mg ja 40 mg fluvastatiini kapslid) ja aktiivse kontrolliga uuringud (Lescol XL)

Annus	Üldkolesterool		Triglütseriidid		LDL-kolesterool		Apo-B		HDL kolesterool	
	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ
Kõik patsiendid										
Fluvastatiini kapslid 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatiini kapslid 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatiini kapslid 40 mg kaks korda ööpäevas ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol XL 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Triglütseriidide										

algtase \geq 200**mg/dl**

Fluvastatiini kapslid 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatiini kapslid 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatiini kapslid 40 mg kaks korda ööpäevas ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol XL 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Andmed fluvastatiini 20 mg ja 40 mg kapslite kohta pärinevad 12-st platseebokontrolliga uuringust

² Andmed Lescol XL 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide kohta pärinevad kolmest 24-nädalasest kontrollitud uuringust

Lipoproteiini ja koronaarateroskleroosi uuringus (*Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*, LCAS) hinnati fluvastatiini toimet koronaarateroskleroosile kvantitatiivse koronaarangiograafia läbiviimisega 35...75-aastastel mõlemast soost südame isheemiatõvega patsientidel, kellel LDL-kolesterooli algväärtus oli 3,0...4,9 mmol/l (115...190 mg/dl). Selles randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud uuringus said 429 patsienti kas 40 mg fluvastatiini ööpäevas või platseebot. Kvantitatiivne koronaarangiogramm tehti uuringusse lülitumisel ja pärast 2,5-aastast ravi ja need olid hinnatavad 340 patsiendil 429st. Fluvastatiin-ravi aeglustas koronaararterite ateroskleroosi progresseerumist 0,072 mm (95% usaldatavus vahemikus – 0,122 kuni –0,022 mm) võrra 2,5 aasta jooksul väljendatuna arteri valendiku minimaalse läbimõõdu muutusena (fluvastatiin –0,028 mm vs platseebo –0,100 mm). Ei ole demonstreeritud otsest korrelatsiooni angiograafiliste leidude ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski vahel.

Lescoli interventsiooni preventsiiooni uuringus (*Lescol Intervention Prevention Study*, LIPS) hinnati fluvastatiini mõju raskete kardiaalsete tüsistuste (st kardiaalne surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja koronaarne revaskularisatsioon) ennetamisel südame isheemiatõvega patsientidel pärast esimest edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Uuringus osalesid mõlemast soost 18...80-aastased patsiendid, kellel üldkolesterooli väärtused olid 3,5...7,0 mmol/l (135...270 mg/dl). Selles randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus anti fluvastatiini (n = 844) 80 mg üks kord ööpäevas 4 aasta jooksul, vähenes märkimisväärselt esimese raske kardiaalse tüsistuse tekkerisk 22% võrra (p=0,013) platseeboga (n = 833) võrreldes. Raske kardiaalse tüsistuse esmane tulemusnäitaja ilmnas 21,4%-l fluvastatiiniga ravitud patsiendil vs 26,7%-l platseebot saanud patsiendil (absoluutne riski erinevus: 5,2%; 95% CI: 1,1...9,3). Tulemused ilmnasid eriti ilmekalt diabeetikutel ning mitme pärgarteri kahjustusega patsientidel.

Lapsed*Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid*

Fluvastatiini kapslite ja Lescol XLi (fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid) ohutust ja efektiivsust 9...16-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel ja noorukil on hinnatud kahes avatud, kontrollgrupita, 2 aastat kestnud kliinilises uuringus. 114 patsiendile (66 poissi ja 48 tüdrukut) manustati fluvastatiini kas kapslitena (20 mg ööpäevas kuni 40 mg kaks korda ööpäevas) või Lescol 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena üks kord ööpäevas, tiitrides annust vastavalt LDL-kolesterooli vastusele.

Esimesse uuringusse kaasati 29 prepuberteedialist 9...12-aastast poissi, kellel LDL-kolesterooli tase oli üle eale vastava 90. protsentiili ja üks vanematest primaarse hüperkolesteroleemiaga ning kellel oli kas perekondlikus anamneesis varane südame isheemiatõbi või kõõluse ksantoom. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 226 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemik: 137...354 mg/dl vastab 3,6...9,2 mmol/l). Kõik patsiendid said alguses fluvastatiini 20 mg kapsleid üks kord ööpäevas, kusjuures annust kohandati iga 6 nädala tagant, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (40 mg kaks korda ööpäevas), saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust 96,7...123,7 mg/dl (2,5...3,2 mmol/l).

Teise uuringusse kaasati 85 mees- ja naispatsienti vanuses 10...16-aastat, kellel LDL-kolesterooli tase oli >190 mg/dl (vastab 4,9 mmol/l) või LDL-kolesterooli tase oli >160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja

esines üks või enam südame isheemiatõve riskifaktorit või LDL-kolesterooli tase oli >160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja esines LDL-retseptorite tõestatud defekt. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 225 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemikus 148...343 mg/dl, mis vastab 3,8...8,9 mmol/l). Kõik patsiendid said alguses 20 mg fluvastatiini kapsleid üks kord ööpäevas, kusjuures annust kohandati iga 6 nädala tagant, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (Lescol XL 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid), saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust <130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patsienti olid puberteedi- või postpuberteediealised (n=69, kes kaasati tõhususe hindamisse).

Esimeses uuringus (prepuberteediealised poisid) vähendas Lescol annuses 20...80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 21% ja 27%. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 161 mg/dl, mis vastab 4,2 mmol/l (vahemik: 74...336 mg/dl vastab 1,9...8,7 mmol/l). Teises uuringus (puberteedi- ja postpuberteediealised tüdrukud ja poisid) vähendas Lescol annuses 20...80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 22% ja 28%. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 159 mg/dl, mis vastab 4,1 mmol/l (vahemik: 90...295 mg/dl vastab 2,3...7,6 mmol/l).

Enamik patsientidest tiitriti mõlemas uuringus (83% esimeses uuringus ja 89% teises uuringus) ööpäevase maksimaalse annuseni 80 mg-ni. Uuringu lõpuks saavutas mõlemas uuringus vastavalt 26% ja 30% patsientidest LDL-kolesterooli sihtväärtuse <130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast lahuse suukaudset manustamist tühja kõhuga vabatahtlikele fluvastatiin imendub kiiresti ja täielikult (98%). Pärast Lescol XLi (fluvastatiini toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid) suukaudset manustamist on fluvastatiini imendumine ligikaudu 60% aeglasem võrreldes kapslitega, samas püsib fluvastatiin organismis ligikaudu 4 tundi kauem. Täis kõhuga on toimeaine imendumine aeglasem.

Jaotumine

Fluvastatiin avaldab peamist toimet maksas, mis on ka peamine organ tema metabolismiks. Absoluutne biosaadavus, mõõdetuna süsteemse kontsentratsiooni järgi veres, on 24%. Näiv jaotusruumala (Vz/f) on 330 liitrit. Üle 98% ringluses olevast fluvastatiinist seondub plasmavalkudega ning see seondumine ei sõltu fluvastatiini kontsentratsioonist ega ka varfariinist, salitsüülhappest või gliburiidist.

Biotransformatsioon

Fluvastatiin metaboliseerub peamiselt maksas. Peamisteks veres tsirkuleerivateks komponentideks on fluvastatiin ja farmakoloogiliselt inaktiivne metaboliit – N-desisopropüülpropioonhape. Ravimi hüdroksüleeritud metaboliidid on farmakoloogiliselt aktiivsed, kuid need ei tsirkuleeri süsteemselt. Fluvastatiini biotransformatsioon toimub mitmete alternatiivsete tsütokroom P450 (CYP450) süsteemide vahendusel, mistõttu on fluvastatiini metabolism suhteliselt vähe mõjutatav CYP450 inhibeerimisest.

Fluvastatiin inhibeeris vaid nende ainete metabolismi, mida metaboliseerib CYP2C9. Seega on alus fluvastatiini konkureerivaks koostoimeks CYP2C9 substraatidega, nt diklofenaki, fenütoiini, tolbutamiidi ja varfariiniga, kuid kliinilised andmed näitavad, et see koostoime on vähetõenäoline.

Eritumine

³H-fluvastatiini manustamise järel tervetele vabatahtlikele eritus radioaktiivsest isotoobist ligikaudu 6% uriiniga ja 93% roojaga ning fluvastatiin moodustas vähem kui 2% eritunud radioaktiivse isotoobi üldhulgast. Fluvastatiini plasma kliirens (CL/f) inimesel on arvatult 1,8±0,8 l/min. Pärast manustamist 80 mg ööpäevas tasakaalukontsentratsioon plasmas ei viita fluvastatiini kumuleerumisele.

Pärast Lescol 40 mg suukaudset manustamist on fluvastatiini lõplik poolväärtusaeg 2,3±0,9 tundi.

Farmakokineetilised näitajad patsientidel

Fluvastatiini plasmakontsentratsioon ei erine üldpopulatsioonis vanuselisel ega sooliselt. Ravile reageerisid siiski enam naised ja eakad. Kuna fluvastatiin elimineerub peamiselt sapiga ja metaboliseerub märkimisväärselt presüsteemselt, on maksapuudulikkusega patsientidel ravimi kumuleerumise oht (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Farmakokineetilised andmed lastel puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärased uuringud, sealhulgas farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud teisi riske patsiendile kui need, mis tulenevad farmakoloogilisest toimemehhanismist. Toksilisuse uuringutes täheldati mitmeid muutusi, mis on omased HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Tuginedes kliinilistele tähelepanekutele, on maksafunktsiooni analüüsid soovitatavad (vt lõik 4.4). Edasine toksilisus, mida täheldati loomadel, ei olnud kas kohane inimesel kasutamiseks või tõusis ekspositsiooni tase piisavalt üle inimesele lubatud maksimaalse ekspositsiooni taseme, mis viitab vähestele põhjendatusele kliiniliseks kasutamiseks. Vaatamata teoreetilistele kaalutlusele kolesterooli rolli kohta embrüo arengus, loomkatsed ei näidanud fluvastatiini poolt põhjustatud embrüotoksilisuse ja teratogeensuse võimalikkust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Hüpromelloos

Hüdroksüpropüültselluloos

Kaaliumvesinikkarbonaat

Povidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Makrogool 8000

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudelid

Pakendis on 28, 30, 50, 98 ja 100 (2x50 või 1x100) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Haiglapakend: 300 (15x20) ja 600 (30x20) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Alu/Alu blistrid (7 või 14 toimeainet prolongeeritult vabastava tabletiga):

Pakendis on 7, 14, 28 (4x7 või 2x14), 28 (üheannuselises perforeeritud blisterpakendis), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 ja 98 (14x7 või 7x14) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Haiglapakend: 28, 56, 98 ja 490 (üheannuseline pakend) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

First Pharma OÜ
Härgmäe 22
13525 Tallinn
Eesti

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

872315

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

08.06.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2021