

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LUVINSTA

ЛУВИНСТА

1. Име на лекарствения продукт

Luvinsta 80 mg prolonged release tablets

Лувинста 80mg таблетки с удължено освобождаване

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 80 mg флувастатин / fluvastatin като fluvastatin sodium/.

За пълния списък на помощните вещества – виж т.б.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки с удължено освобождаване

Жълти, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, гравирани с "F" от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия (Фредриксон тип IIa и IIb) като допълнение към диетата, когато няма адекватен отговор на диетата и на други лечения.

Luvinsta е показан и при пациенти с коронарна сърдечна болест за вторична профилактика на коронарни инциденти (сърдечна смърт, нефатален инфаркт на миокарда и коронарна ревакуларизация) след перкутанна коронарна интервенция – виж т. 5.1.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечение с Luvinsta е необходимо да се изключат вторичните причини за хиперхолестеролемия и пациентът да се постави на стандартна диета за понижаване нивото на холестерол. Лечебната диета трябва да продължи по време на лечението.

- *Лечение на първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия /Фредриксон тип IIa и IIb/*



Luvinsta 80 mg таблетки с удължено освобождаване не са подходящи за начално лечение, за което други лекарствени форми и концентрации на таблетките (20 mg и 40 mg) са по-подходящи.

Препоръчваната начална доза е 20 mg до 40 mg веднъж дневно под формата на капсула с незабавно освобождаване. В леките случаи е подходяща доза от 20 mg веднъж дневно. За повечето пациенти ще бъде необходима доза от 20 mg до 40 mg веднъж дневно, но тя може да се увеличи до 80 mg на ден /1 таблетка с удължено освобождаване fluvastatin 80 mg на ден или 1 капсула с незабавно освобождаване fluvastatin 40 mg два пъти дневно/, като дозата се определя индивидуално съобразно изходните нива на LDL-холестерол (LDL-C) и препоръчваната цел, която трябва да достигне терапията. Максималната препоръчвана дневна доза е 80 mg.

- *Препоръчвана доза за вторична превенция на коронарни инциденти след перкутанна коронарна интервенция*

При пациенти с коронарна болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция, дозата е 80 mg на ден.

Luvinsta може да се прилага като еднократна доза по всяко време на деня, с или без храна, и таблетките трябва да се гълтат цели с чаша вода.

Максималният липидопонижаващ ефект от дозата на това лекарство се достига след 4 седмици. Дозите трябва да се коригират съобразно терапевтичния отговор на пациента, през интервали от 4 седмици или повече. Терапевтичният ефект на Luvinsta се поддържа при продължително лечение.

Когато fluvastatin се прилага в комбинация с холестирамин или други смоли, той трябва да се дава най-малко 4 часа след смолата, за да се избегне значително взаимодействие, дължащо се на свързването на лекарството със смолата.

Деца и подрастващи

Няма данни за приложението на fluvastatin при пациенти под 18 годишна възраст. Продуктът не трябва да се използва в тази възрастова група.

Пациенти в старческа възраст

Няма доказателства за намалена поносимост или изисквания за промени в дозата при пациенти в напреднала възраст, затова при тях не се налага да се коригира дозата.

Увредена бъбречна функция

Fluvastatin се екскретира през черния дроб, като по-малко от 6% от приложената доза се екскретира в урината. Фармакокинетичният профил на Fluvastatin остава непроменен при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. По тази причина не се налага дозата да бъде коригирана при тези пациенти.



Увредена чернодробна функция

Fluvastatin е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо, упорито покачване на стойностите на серумните трансаминази /виж т. 4.3, 4.4 и 5.2/.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активната субстанция или към някое от помощните вещества.

Пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо, упорито покачване на стойностите на серумните трансаминази /виж т. 4.2 и 4.8/.

Бременност и кърмене /виж т. 4.6/

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Чернодробна функция

Както и при другите липидопонижаващи лекарства, препоръчва се изследване на чернодробната функция преди началото на терапията и 12 седмици след началото на лечението, или след увеличаване на дозата, а след това – периодични тестове при всички пациенти. Особено стриктно трябва да се следи състоянието на пациентите, чиито нива се повишават в отговор на лекарството, като изследването незабавно се повтаря и след това се правят по-чести изследвания. Ако увеличението в стойностите на аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT) надхвърли 3 пъти горната граница на нормалната стойност и се задържи, терапията трябва да бъде прекратена. В много редки случаи се наблюдава хепатит, който може да е свързан с лекарствения продукт, но той отшумява след прекратяване на неговата употреба.

Необходимо е особено внимание, когато fluvastatin се прилага при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или злоупотреба с алкохол.

Скелетна мускулатура

При прием на fluvastatin рядко се съобщава за миопатия, и много рядко – за миозит и рабдомиолиза. При пациенти с необяснима дифузна миалгия, мускулна чувствителност или мускулна слабост, и/или изразено повишение на стойностите на креатинин киназа (СК), трябва да се има пред вид възможността за миопатия, миозит или рабдомиолиза. По тази причина пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за необяснима мускулна болка, мускулна чувствителност и мускулна слабост, особено ако те са съпътствани с неразположение или повишена температура.



Измерване на креатинкиназата

Няма данни за необходимост да се следи рутинно общата плазмена креатинкиназа или нивата на други мускулни ензими при асимптомни пациенти, лекувани със статини. Ако креатинкиназата трябва да се измерва, измерването не трябва да се извършва след тежка физическа дейност или в присъствието на други вероятни причини за повишаването на креатинкиназата, тъй като това затруднява оценката на стойностите.

Преди лечението

Подобно на всички останали статини, лекарите трябва да предписват fluvastatin с повишено внимание при пациенти с предразположение към рабдомиолиза и свързаните с нея усложнения. Нивото на креатинкиназата трябва да се измери преди началото на лечението с fluvastatin в следните случаи:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреозидизъм
- Персонална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- Анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол
- При пациенти в старческа възраст (възраст >70 години) трябва да се вземе под внимание необходимостта от такова измерване, съобразно наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.

В такива случаи рисковете от лечението трябва да се разглеждат във връзка с възможната полза от него и се препоръчва клинично мониториране. Ако изходните нива на креатин киназата са значително повишени /> 5 пъти над горната граница на нормата/, нивата трябва да се измерят отново 5 до 7 дни по-късно за потвърждаване на резултатите. Ако изходните нива на креатин киназата са все още значително /> 5 пъти над горната граница на нормата/, лечението не трябва да започва.

Интерстициално бъбречно заболяване

При прилагането на някои статини се съобщава за отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено при продължителна терапия /виж т. 4.8/. Симптомите включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравословното състояние /умора, отслабване и повишена температура/. Ако има подозрения, че пациентът е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статин трябва да бъде преустановена.



По време на лечението

Ако по време на лечението с fluvastatin се появят мускулни симптоми като болка, слабост или крампи, трябва да се измерят нивата на креатинкиназата. Ако тези нива са значително повишени (> 5 x горната граница на нормата), лечението трябва да бъде прекратено.

Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, даже и ако нивата на креатинкиназата са понижени с по-малко от 5 x горната граница на нормата, трябва да се обмисли възможността за прекратяване на лечението. Ако симптомите изчезнат и нивата на креатинкиназата се върнат на нормата, може да се помисли за повторно включване на fluvastatin или друг статин в най-ниска доза и под строг контрол.

Има съобщения, че рискът от миопатия се засилва при пациенти, лекувани с имуносупресивни лекарства /включително циклоспорин/, фибрати, никотинова киселина или еритромицин заедно с други HMG-CoA редуктазни инхибитори. В клинични изпитвания, обаче, миопатия не се наблюдава при пациенти, лекувани с fluvastatin в комбинация с никотинова киселина, фибрати или циклоспорин. Изолирани случаи на миопатия се наблюдават в постмаркетинговия период при едновременно приложение на fluvastatin с циклоспорин, както и на fluvastatin и колхицин. Ползата от комбинираното приложение на fluvastatin с фибрати, ниацин или колхицин трябва внимателно да бъде оценена по отношение на възможния риск от тези комбинации, и fluvastatin трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на такова комбинирано лечение /виж т. 4.5/.

Хиперлипопротеинемия

Няма налични данни за приложението на fluvastatin при пациенти с хиперлипопротеинемия с повишени нива на триглицеридите.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични данни за приложението на fluvastatin при пациенти с рядко състояние познато като фамилна хиперхолестеролемия. Очакваният ефект е малък поради недостига на LDL-рецептор при тези пациенти. По тази причина не се препоръчва употребата на fluvastatin при тези пациенти.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия

Производни на фибриновата киселина /фибрати/ и ниацин /никотинова киселина/



Едновременното приложение на fluvastatin с безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат или ниацин /никотинова киселина/ няма клинически значим ефект върху бионаличността на fluvastatin или друго липидопонижаващо средство. При пациенти, лекувани с други HMG-CoA редуктазни инхибитори, заедно с някои от тези молекули, се наблюдава повишен риск от миопатия и/или рабдомиолиза, вероятно защото те могат да предизвикат миопатия, ако се прилагат самостоятелно. Ето защо трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от едновременното приложение и тези комбинации да се използват предпазливо /виж т.4.4/.

Колхицин

В изолирани случаи на едновременно прилагане на колхицин, се съобщава за миотоксичност, включително мускулна болка и слабост, както и рабдомиолиза. Ето защо трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от едновременното приложение и тези комбинации да се използват с повишено внимание /виж т.4.4/.

Циклоспорин

Проучвания при пациенти с бъбречна трансплантация показват, че бионаличността на fluvastatin (до 40 mg/ден) не се повишава до клинически значима степен при пациенти на стабилен режим с циклоспорин. Резултатите от друго проучване, при което 80 mg fluvastatin се прилага на пациенти с бъбречна трансплантация, които са на стабилен режим с циклоспорин, показват, че експозицията (AUC) на fluvastatin и максималната концентрация (C_{max}) се повишават 2 пъти в сравнение с анамнестични данни при здрави индивиди. Макар, че повишението в нивата на fluvastatin не е клинически значимо, тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание. Началната и поддържаща терапия с fluvastatin трябва да се провежда с възможно най-ниска доза, когато се прилага едновременно с циклоспорин.

Fluvastatin (40 mg и 80 mg) няма ефект върху бионаличността на циклоспорин при едновременно приложение.

Варфарин и други кумаринови производни

При доброволци, употребата на fluvastatin и варфарин /еднократна доза/ не оказва нежелан ефект върху плазмените нива на варфарин и протромбиновото време в сравнение със самостоятелното приложение на варфарин. Все пак се съобщава за изолирани случаи на кървене и/или удължаване на протромбиновото време при пациенти на fluvastatin в комбинация с варфарин или други кумаринови производни. Препоръчително е да се следи протромбиновото време при започване



или преустановяване на лечение с fluvastatin или дозата му се коригира при пациенти на варфарин или други кумаринови производни.

Рифампицин /рифампин/

Приложението на fluvastatin при здрави доброволци предварително лекувани с рифампицин /рифампин/ води до понижаване с около 50% бионаличността на fluvastatin. Макар, че понастоящем няма клинични данни, че ефективността на fluvastatin за понижаването на липидните нива се променя, при пациенти на продължителна терапия с рифампицин /например лечение на туберкулоза/ може да се препоръча съответна корекция на дозата fluvastatin, за да се осигури задоволително понижаване на липидните нива.

Перорални антидиабетични продукти

При пациенти на перорални сулфанилурейни лекарствени продукти (глибенкламид /глибурид/, толбутамид) за лечението на неинсулинозависим захарен диабет тип II, добавянето на fluvastatin не води до клинически значими промени в гликемичния контрол.

При неинсулинозависими диабетични пациенти, лекувани с глибенкламид (n=32), приложението на флувастатин (40 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни) води до повишаване на средните стойности на C_{max}, AUC, и t_{1/2} на глибенкламид съответно с около 50%, 69% и 121%. Прилагането на глибенкламид (5 до 20 mg дневно) води до повишаване средните стойности на C_{max} и AUC на fluvastatin, съответно с 44% и 51%. В това проучване не се наблюдават промени в нивата на глюкозата, инсулина и С-пептидите. Все пак пациентите на едновременна терапия с глибенкламид /глибурид/ и флувастатин трябва да продължат да бъдат мониториращи, когато дозата на флувастатин се повиши до 80 mg на ден.

Секвестранти на жлъчната киселина

Приложението на флувастатин трябва да става най-малко 4 часа след прилагането на смола /например холестирамин/, за да се избегне значително взаимодействие поради свързването на лекарствения продукт със смолата.

Флуконазол

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с флуконазол (CYP 2C9 инхибитор), води до повишаване на експозицията и максималната концентрация на флувастатин с около 84% и 44%. Въпреки, че няма клинични доказателства за промяна в безопасността на флувастатин, при пациенти предварително лекувани 4 дни с флуконазол, едновременното приложение на двата лекарствени продукта изисква повишено внимание.



Итраконазол и еритромицин

Едновременното приложение на флувастатин с мощните цитохром Р450 (СYP) 3А4 инхибитори итраконазол и еритромицин има минимален ефект върху бионаличността на флувастатин. Предвид минималното участие на този ензим в метаболизма на флувастатин, може да се очаква, че е малко вероятно други СYP3А4 инхибитори /кетоконазол, циклоспорин/ да повлияят бионаличността на fluvastatin.

Хистамин H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Едновременното приложение на fluvastatin с циметидин, ранитидин или омепразол повишава бионаличността на fluvastatin, макар и не клинически значимо.

Фенитоин

В едно изследване за установяване на взаимодействия, едновременното приложение на fluvastatin и фенитоин води до повишаване средните стойности на AUC и C_{max} на флувастатин съответно с 40% и 27%. Тази комбинация трябва да се използва предпазливо поради повишения риск от развитие на миопатия и/или рабдомиолиза. Едновременното приложение на fluvastatin (40 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни) води до повишение на средната стойност на C_{max} на фенитоин с 5%, докато средната стойност на AUC се повишава с 22%. Пациентите на фенитоин трябва да бъдат внимателно мониторирани при започване на терапията с fluvastatin или при корекция на дозата.

Сърдечно-съдови лекарствени продукти

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на флувастатин с пропранолол, дигоксин, лосартан, амлодипин или ACE-инхибитори. Въз основа на фармакокинетични данни, не е необходимо мониториране или корекция на дозата, когато флувастатин се прилага едновременно с тези лекарствени продукти.

Взаимодействие с храната

Средните стойности на AUC и C_{max} се увеличават с 49% и 45% съответно, а t_{max} се удължава, когато флувастатин се приема с храна, в сравнение с приема на гладно. Все пак, не се очакват клинически значими различия в липидопонижаващия ефект и безопасност при прием на флувастатин с храна или без храна.

4.5. Бременност и кърмене

Бременност

Fluvastatin е противопоказан по време на бременност /виж таб. 4.3/



Няма налични клинични данни за ефекта на флувастин по време на бременност. Опитите с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение развитието на бременността и плода /виж т. 5.3/. Тъй като НМГ-СоА редуказните инхибитори намаляват синтеза на холестерол и може би и на други биологично активни субстанции извлечени от холестерол, те могат да причинят вреден ефект върху плода, когато се прилаган на бременни жени. По тази причина флувастатин не трябва да се използва при жени, които са бременни, които се оритват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с флувастатин трябва да се преустанови докато трае бременността или докато се установи, че жената не е бременна /виж т. 4.3/.

Жени с детеродни функции /Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефикасни контрацептивни средства. Ако пациентката забременее докато приема флувастатин, терапията трябва да се прекрати.

Кърмене

Флувастатин се екскретира в млякото на женски пльхове при съотношение 2 мляко: плазма. Не е известно дали флувастатин или негови метаболити се отделят в човешкото майчино мляко. Тъй като много лекарствени средства се отделят в майчиното мляко и има опасност от сериозни нежелани реакции, жените, които приемат флувастатин, не трябва да кърмят /виж т. 4.3/.

4.6. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът върху способността за шофиране и работа с машини не е проучван.

4.7. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се класират според тяхната честота, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$), много редки ($<1/10,000$), с неопределена честота /не може да се прецени от наличните данни/. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са леки гастроинтестинални симптоми, безсъние и главоболие.

При употребата на някои статини се съобщава за следните нежелани реакции:

- Загуба на паметта
- Нарушена сексуална функция
- Депресия
- Изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено при продължително лечение /виж т.4.4/

Нарушения на кръвта и лимфната система



Много редки: тромбцитопения

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, умора, замаяване.

Много редки: Парестезия, дизестезия, хипестезия и периферна невропатия, за която е известно, че също е свързана с хиперлипидемични нарушения.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диспепсия, коремна болка, гадене, запек, флатуленция, диария.

Много редки: Остър панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Кожни реакции на свръхчувствителност, като обрив, уртикария.

Много редки: Други кожни реакции (напр. екзема, дерматит, булозна екзантема), лицев едем, ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Болки в ставите

Редки: Миалгия, мускулна слабост, миопатия.

Много редки: Рабдомиолиза, миозит, реакции подобни на лупус еритематодес.

Съдови нарушения

Много редки: Васкулит

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: Хепатит

Психични нарушения

Чести: Нарушения на съня, включително безсъние и кошмари.

Лабораторни показатели

При малък брой пациенти /по-малък или равен на 2%/ е установено повишение на трансаминазните нива 3 пъти над горната граница на нормата. Повишение на нивата на креатинкиназа повече от 5 пъти над горната граница на нормата е наблюдавано при 0.3-



1.0% от пациентите, получаващи установени дози флувастатин по време на клинични изпитвания.

4.8. Предозиране

Опитът с предозиране на флувастатин е съвсем ограничен. Ако настъпи неволно предозиране, се препоръчва прилагане на активен въглен. Ако наскоро е било погълнато по-голямо количество, може да се направи стомашна промивка. Лечението при предозиране трябва да бъде симптоматично.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: HMG-CoA редуктазни инхибитори АТС код: С 10 АА 04

Флувастатин е рацемат на два еритроенантомера, единият от които притежава фармакологична активност. Флувастатин, синтетичен понижаващ холестерола лекарствен продукт, е конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA в мевалонат, прекурсор на стеролите, вкл. и холестерол. Флувастатин осъществява основното си действие в черния дроб. Потискането на холестероловия биосинтез намалява холестерола в чернодробните клетки, което стимулира синтеза на LDL рецепторите и съответно повишава свързването на LDL-частиците. Крайният резултат от тези механизми е понижаването на плазмената концентрация на холестерола.

Общият профил на холестерола се подобрява, като основните ефекти са: понижение на общия холестерол (total-C) и LDL-холестерола (LDL-C). Fluvastatin също така умерено понижава триглицеридите и умерено повишава HDL-холестерола (HDL-C). Терапевтичен отговор се достига за две седмици, а максимален отговор – за 4 седмици от началото на лечението и се запазва по време на дългосрочната терапия.

В проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), ефектът на флувастатин върху сериозни сърдечносъдови събития се оценява при пациенти с коронарна сърдечна болест, които първо са преминали успешно транскатетърна сърдечносъдова терапия. Проучването включва мъже и жени на възраст 18-80 години с изходни стойности на общия холестерол от 3.5-7.0 mmol/L

В това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване участват 1677 пациенти /844 в групата на флувастатин и 833 в групата на плацебо/. Сериозните сърдечносъдови събития се определят като сърдечна смърт, нефатален инфаркт на миокарда и реинтервенция

(включително байпас на коронарната съдова присадка (CABG), повторна транс катетърна сърдечносъдова терапия (ТСТ) или ТСТ на нова лезия). В това изпитване е използвана доза флувастатин от 80 mg дневно в продължение на 4 години. Макар, че общият сборен



краен резултат показва значително понижение на сериозните сърдечносъдови събития /22%/ в сравнение с плацебо ($p=0.013$), отделните компоненти /сърдечна смърт, нефатален инфаркт на миокарда и реинтервенция/ не достигат статистическа значимост. Все пак се наблюдава тенденция в полза на флувастатин. Терапията с флувастатин води до намаляване на риска от сърдечна смърт и/или инфаркт на миокарда с 31% ($p=0.065$).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Fluvastatin се абсорбира бързо и напълно /98%/ след перорално приложение на гладно при здрави доброволци. След храна лекарството се абсорбира по-бавно. Fluvastatin осъществява основния си ефект в черния дроб, който е и главния орган за неговия метаболизъм. Абсолютната бионаличност в системното кръвообращение е 24%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение (V_z) на това лекарство е 330 L. Над 98% от циркулиращото в кръвта лекарство се свързва с плазмените протеини, като свързването не се влияе от лекарствената концентрация.

Основните циркулиращи в кръвта компоненти са флувастатин и фармакологично неактивния метаболит N-дезизопропил пропионова киселина. Хидроксилираните метаболити имат фармакологична активност, но не циркулират системно.

Биотрансформация

Изяснени са чернодробните пътища за метаболизъм на флувастатин при хора. Има много алтернативни на цитохром P450 (CYP450) метаболитни пътища. Основният път за метаболизъм, обаче, се медуира от CYP2C9 и този метаболитен път подлежи на потенциални взаимодействия с други CYP2C9 субстрати или инхибитори. Освен това има и няколко второстепенни метаболитни пътища (напр. CYP3A4).

Елиминиране

Няколко подробни изследвания *in vitro* се занимават с инхибиторния потенциал на флувастатин върху CYP изоензими. Флувастатин инхибира само метаболизма на съединенията, които се метаболизират от CYP2C9. След приложение на ^3H -fluvastatin при здрави доброволци, екскрецията на радиоактивно вещество е около 6% в урината и 93% в изпражненията, като флувастатин съставлява по-малко от 2% от цялото екскретирано радиоактивно вещество. Плазменият клирънс (CL/f) на флувастатин при хора е 1.8 ± 0.8 L/min. След прилагане на дневна доза от 80 mg флувастатин, плазмената концентрация в равновесно състояние (steady-state) не показва данни за кумулиране на флувастатин. След перорален прием на 40 mg fluvastatin, крайният полуживот на флувастатин е 2.3 ± 0.9 часа.



Храна

Средните стойности на AUC и C_{max} се повишават с 49% и 45% съответно, а t_{max} се удължава при прием на флувастатин с храна, сравнено с приема на гладно. Не се наблюдават клинически значими разлики, обаче, в липидопонижаващия ефект и безопасност, когато флувастатин се приема с храна или без храна.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Ориентировъчната перорална LD_{50} е > 2 g/kg при мишки и > 0.7 g/kg при плъхове.

Токсичност при многократно приложение

Проучвания за токсичност при многократно приложение на флувастатин разкриват различни промени, които са характерни за HMG-CoA редуктазни инхибитори, като хиперплазия и хиперкератоза на нежлезистия стомах при гризачи, катаракта при кучета, миопатия при гризачи, леки чернодробни промени при повечето лабораторни животни, с промени в жлъчния мехур при кучета, маймуни и хамстери, повишаване на теглото на щитовидната жлеза при плъхове и тестикуларна дегенерация при хамстери. За разлика от други представители на този клас съединения, при флувастатин не се откриват съдови и дегенеративни промени в ЦНС при кучета.

Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки разкриват ниска честота на сквамозен папилом в предната част на стомаха при мишки и плъхове при най-висока доза (18 mg/kg на ден повишена до 24 mg/kg на ден след 1 година). Неоплазмите в предната част на стомаха разкриват хронична хиперплазия, причинена по-скоро от директния контакт с флувастатин, отколкото от генотоксичния ефект на лекарствения продукт. Освен това се наблюдава повишена честота на поява на неоплазми на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при мъжки плъхове след приложение на флувастатин в най-висока доза. Това съвпада с видово-специфичните данни от приложението на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори. За разлика от другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при флувастатин не се наблюдава свързана с лечението повишена честота на чернодробните аденоми или карциноми.

Мутагенност

Изследвания *in vitro* и *in vivo* за мутагенност не дават доказателства за мутагенност.

Репродуктивна токсичност



Изследвания за репродуктивна токсичност показват, че флувастатин няма неблагоприятен ефект върху фертилността или репродуктивността при мъжки или женски екземпляри; той няма ембриотоксичен или тератогенен ефект. Късните гестационни ефекти при високи дози води до смъртност при майката, както и до смъртност при новородените, която се преписва на фармакологичните ефекти на флувастатин по време на бременността.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Състав на таблетката:

Повидон

Микрокристална целулоза

Хидроксиетилцелулоза

Манитол

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза 50

Макрогол 6000

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Блистери: Съхранявайте блистерите в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

Стъклени банки и банки от HDPE: Банките трябва да са плътно затворени, за да се предпазват от влага и светлина.



6.5. Данни за опаковката

Блистери: (OPA/Alu/PVC-Alu). Размер на опаковките от блистери:
10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 и 100 таблетки с удължено освобождаване

Банка от HDPE с изсушител и капачка (LDPE) с ринг за обезопасяване. Изсушителят представлява пластмасова торбичка от HDPE пълна с активиран силика гел. Съдържа 250 таблетки с удължено освобождаване.

Кръгла банка от кафяво стъкло затворена с капачка от HDPE и запечатана. Изсушителят е пластмасова торбичка от HDPE пълна с активиран силика гел. Съдържа 250 таблетки с удължено освобождаване.

Възможно е не всички опаковки да се предлагат на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.,

Reykjavikurvegur 76-78,

220 Hafnarfjordur, Исландия.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА ПОПРАВКА НА ТЕКСТА

Юли 2008

