

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUVASTATINA SANDOZ GMBH 80 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 80 mg di fluvastatina (come fluvastatina sodica).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa di colore giallo, rotonda, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dislipidemia

Trattamento in adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista come aggiunta alla dieta quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio, riduzione di peso) sono inadeguati.

Prevenzione secondaria della cardiopatia coronarica

Prevenzione secondaria di eventi cardiaci maggiori in adulti con cardiopatia coronarica dopo interventi coronarici percutanei (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Dislipidemia

Prima di iniziare il trattamento con fluvastatina, i pazienti devono seguire una dieta standard per abbassare il colesterolo, che può essere continuata durante il trattamento.

Le dosi iniziali e di mantenimento devono essere personalizzate a seconda dei livelli basali di C-LDL e del traguardo terapeutico che si intende raggiungere.

La dose raccomandata è da 20* a 80 mg al giorno. Per i pazienti che hanno bisogno di una riduzione dei livelli di C-LDL a < 25% una dose iniziale di 20 mg* può essere presa come singola dose alla sera. Per i pazienti che hanno bisogno di una riduzione dei livelli di C-LDL a ≥ 25% la dose iniziale raccomandata di 40 mg* può essere presa come singola dose alla sera.

La dose può essere aumentata a 80 mg al giorno, somministrata come singola dose (una compressa a rilascio prolungato da 80 mg FLUVASTATINA SANDOZ GMBH) in qualsiasi momento della giornata o come una dose di 40 mg* due volte al giorno (una al mattino e una alla sera).

Il massimo effetto ipolipemizzante con una data dose di farmaco è raggiunto entro 4 settimane. Aggiustamenti della dose devono essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più.

Prevenzione secondaria della cardiopatia coronarica

Nei pazienti con cardiopatia coronarica dopo intervento coronarico percutaneo, la dose giornaliera appropriata è di 80 mg.

La fluvastatina è efficace in monoterapia. Quando fluvastatina è utilizzata in associazione con colestiramina o altre resine, deve essere somministrato almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina per evitare un'importante interazione data dal legame del farmaco alla resina. Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con un fibrato o niacina, si deve valutare attentamente il beneficio e il rischio del trattamento concomitante (per l'uso con fibrati o niacina vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Prima di iniziare il trattamento con FLUVASTATINA SANDOZ GMBH in bambini e adolescenti di 9 anni di età e superiori con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipolipidica standard, e continuata durante il trattamento.

La dose iniziale raccomandata è di 20 mg*. Aggiustamenti della dose devono essere fatti ad intervalli di 6 settimane. Le dosi devono essere personalizzate tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL e dell'obiettivo della terapia consigliata da compiere. La dose massima giornaliera somministrata è di 80 mg o come dose di 40 mg* due volte al giorno o come una compressa a rilascio prolungato da 80 mg FLUVASTATINA SANDOZ GMBH una volta al giorno.

L'utilizzo di fluvastatina in associazione con acido nicotinico, colestiramina o fibrati nei bambini e negli adolescenti non è stata studiata.

FLUVASTATINA SANDOZ GMBH è stata studiata solo nei bambini di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

Funzionalità renale compromessa

La fluvastatina è eliminata attraverso il fegato, con meno del 6% della dose somministrata escreta nelle urine. La farmacocinetica della fluvastatina resta immodificata nei pazienti con insufficienza renale da lieve a grave. Perciò non è necessario nessun aggiustamento della dose in questi pazienti, tuttavia, a causa di esperienza limitata con dosi > 40 mg/die, in caso di grave insufficienza renale (CLCr <0,5 ml/sec o 30 ml/min) queste dosi devono essere somministrate con cautela.

Funzionalità epatica compromessa

La fluvastatina è controindicata nei pazienti con disturbi epatici attivi, o in presenza di aumenti persistenti, di natura non accertata, delle transaminasi sieriche (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

In questa popolazione non sono necessari aggiustamenti posologici.

Modo di somministrazione

Le compresse di FLUVASTATINA SANDOZ GMBH possono essere assunte con o senza cibo e devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.

* FLUVASTATINA SANDOZ GMBH 80 mg compresse a rilascio prolungato **non** sono adatte per questo trattamento, per questo scopo sono appropriati e disponibili forme farmaceutiche e dosaggi (20 mg e 40 mg) alternativi.

4.3 Controindicazioni

FLUVASTATINA SANDOZ GMBH è controindicata:

- in pazienti con ipersensibilità nota alla fluvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in pazienti con disturbi epatici attivi, o in presenza di aumenti persistenti, di natura non accertata, delle transaminasi sieriche (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.8).
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Funzionalità epatica

Casi post-marketing di insufficienze epatiche fatali e non fatali sono stati riportati con alcune statine inclusa fluvastatina. Sebbene non sia stata determinata una correlazione causale con il trattamento con fluvastatina, i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo o segno potenziali di insufficienza epatica (es. nausea, vomito, perdita di appetito, ittero, alterata funzione cerebrale, ecchimosi o sanguinamento facile), e si deve considerare la sospensione del trattamento.

Come con altri agenti ipolipemizzanti, è raccomandato che vengano eseguiti i test della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e alla 12^a settimana dall'inizio del trattamento o in caso di aumento della dose e in seguito periodicamente in tutti i pazienti. Se l'aumento nell'aspartato aminotransferasi o nell'alanina aminotransferasi eccede di 3 volte il limite superiore normale e persiste, la terapia deve essere interrotta. In casi molto rari, sono state osservate epatiti probabilmente correlate all'uso del farmaco che si sono risolte dopo l'interruzione del trattamento.

Deve essere esercitata cautela quando è somministrata FLUVASTATINA SANDOZ GMBH a pazienti con una anamnesi di disturbi epatici o nel caso di ingestione di alcool abbondante.

Muscoloscheletrico

È stata raramente riportata miopatia con fluvastatina. Sono state riportate molto raramente miosite e rabdomiolisi. Nei pazienti con mialgie diffuse non spiegate, devono essere considerate fragilità muscolare o debolezza muscolare, e/o aumenti marcati dei valori della creatinina chinasi (CK), miopatia, miosite o rabdomiolisi.

I pazienti perciò devono essere avvisati di segnalare immediatamente dolore muscolare non spiegato, fragilità muscolare o debolezza muscolare in particolar modo se associate a malessere o febbre.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Interazione con acido fusidico

FLUVASTATINA SANDOZ GMBH non deve essere co-somministrata in concomitanza a formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui è considerato indispensabile l'uso di acido fusidico sistemico, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico se avverte sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, qualora sia necessario acido fusidico sistemico prolungato, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, deve essere considerata la necessità di somministrazione concomitante di FLUVASTATINA SANDOZ GMBH e acido fusidico solo caso per caso e sotto stretta supervisione medica.

Misurazioni di creatinina chinasi

Non c'è una attuale evidenza per richiedere un monitoraggio di routine della CK plasmatica totale o i livelli di altri enzimatici muscolari in pazienti asintomatici in trattamento con statine. Se la CK deve essere misurata, ciò non deve essere fatto a seguito di un esercizio fisico pesante o in presenza di una qualche ragionevole causa alternativa di aumento della CK perché ciò provoca una difficile interpretazione del valore.

Prima del trattamento

Come con altre statine il medico deve prescrivere fluvastatina con cautela in pazienti con fattori di predisposizione per rabdomiolisi e sue complicazioni. Il livello della creatinina chinasi deve essere misurato prima dell'inizio del trattamento con fluvastatina nelle seguenti situazioni:

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Anamnesi precedente di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool
- Sepsi
- Ipotensione
- Eccessivo esercizio muscolare
- Chirurgia maggiore
- Gravi disturbi metabolici, endocrini o elettrolitici
- Nei pazienti anziani (di età >70 anni), deve essere considerata la necessità di queste misure, in accordo con la presenza di altri fattori di predisposizione per rabdomiolisi.

In queste situazioni, deve essere considerato il rischio del trattamento in relazione con il possibile beneficio ed è raccomandato un monitoraggio clinico. Se i livelli di base di CK sono significativamente aumentati (>5 x ULN), i livelli devono essere rimisurati entro 5-7 giorni successivi per confermare i risultati. Se i livelli di base della CK sono ancora significativamente elevati (>5 x ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se i sintomi muscolari come dolore, debolezza o crampi si verificano in pazienti che ricevono fluvastatina, devono essere misurati i loro livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto, se si riscontrano questi livelli significativamente elevati (>5 x ULN).

Se i sintomi muscolari sono gravi e causano un disagio giornaliero, anche se i livelli della CK hanno raggiunto valori <5 x ULN, deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Se i sintomi si risolvono e i livelli della CK tornano ad essere normali, allora può essere considerata la reintroduzione della fluvastatina o altre statine alla dose più bassa e sotto stretto monitoraggio.

È stato segnalato che il rischio di miopatia è maggiore nei pazienti che ricevono agenti immunosoppressori (inclusa ciclosporina), fibrati, acido nicotinico o eritromicina insieme ad altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi. Casi isolati di miopatia sono stati segnalati in studi post-marketing per una concomitante somministrazione di fluvastatina con ciclosporina e fluvastatina con colchicine. FLUVASTATINA SANDOZ GMBH deve essere usata con cautela in pazienti che stanno ricevendo queste cure concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per periodi di trattamento di durata superiore a due anni in pazienti di età < 18 anni. Non sono disponibili dati sullo sviluppo fisico, intellettuale e sessuale in corso di trattamento prolungato. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con FLUVASTATINA SANDOZ GMBH durante l'infanzia nel ridurre la morbilità e mortalità in età adulta (vedere paragrafo 5.1).

Fluvastatina è stata studiata solo in bambini di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (per dettagli vedere paragrafo 5.1). Nei bambini in età prepubere, prima di iniziare il trattamento devono essere attentamente valutati i potenziali rischi ed i benefici in quanto l'esperienza in questo gruppo di pazienti è molto limitata.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Non sono disponibili dati sull'uso di fluvastatina in pazienti con una rara condizione di ipercolesterolemia familiare omozigote.

FLUVASTATINA SANDOZ GMBH contiene sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa a rilascio prolungato, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fibrati e niacina

Una somministrazione concomitante di fluvastatina con bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato o niacina (acido nicotinico) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla biodisponibilità della fluvastatina o di altri agenti ipolipidemizzanti. Poiché è stato osservato un aumentato rischio di miopatia e/o rhabdomiolisi nei pazienti che ricevono inibitori HMG-CoA riduttasi insieme a una di queste molecole, il beneficio e il rischio di un

trattamento simultaneo devono essere attentamente soppesati e queste combinazioni devono essere usate solamente con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Colchicina

Con la somministrazione concomitante di colchicina è stata riportata in casi isolati miotossicità, che include dolore e debolezza muscolare e rhabdmiolisi. Devono essere attentamente soppesati il beneficio e il rischio del trattamento simultaneo e queste combinazioni devono essere usate solamente con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina

Studi in pazienti che hanno subito un trapianto di rene indicano che la biodisponibilità della fluvastatina (fino a 40 mg/die) non raggiunge un'entità clinicamente significativa in pazienti su regimi stabili di ciclosporina. I risultati da altri studi in cui sono stati somministrati 80 mg di fluvastatina compresse a rilascio prolungato a pazienti che hanno subito un trapianto di rene che sono sotto un regime stabile di ciclosporina mostrano che l'esposizione alla fluvastatina (AUC) e la concentrazione massima (C_{max}) sono aumentate di 2 volte in confronto con i dati storici nei soggetti sani. Sebbene questi aumenti nei livelli della fluvastatina non sono clinicamente significativi, questa associazione deve essere utilizzata con cautela. L'inizio e il mantenimento della dose di fluvastatina deve essere più bassa possibile quando associata con ciclosporina.

La fluvastatina (40 mg e 80 mg) non ha effetti sulla biodisponibilità della ciclosporina quando sono co-somministrate.

Warfarin e altri derivati cumarinici

In volontari sani, l'uso di fluvastatina e warfarin (dose singola) non ha avuto un'influenza negativa sui livelli plasmatici di warfarin e sul tempo di protrombina confrontato col warfarin da solo.

Tuttavia, sono state segnalate molto raramente incidenze isolate di episodi di sanguinamento e/o aumento nel tempo di protrombina nei pazienti che assumono la fluvastatina e ricevono contemporaneamente warfarin o altri derivati cumarinici. Si raccomanda che i tempi di protrombina siano monitorati quando il trattamento con fluvastatina è iniziato, interrotto, o il dosaggio cambia nei pazienti che ricevono warfarin o altri derivati cumarinici.

Rifampicina

La somministrazione di fluvastatina a volontari sani pretrattati con rifampicina (rifampina) è risultata in una riduzione della biodisponibilità di fluvastatina di circa il 50%. Sebbene al momento non ci siano evidenze cliniche del fatto che l'efficacia della fluvastatina nell'abbassamento dei livelli lipidici sia alterata, per i pazienti in terapia con rifampicina a lungo termine (es. trattamento della tubercolosi), un aggiustamento appropriato del dosaggio della fluvastatina può essere giustificato al fine di assicurare una riduzione accettabile dei livelli lipidici.

Agenti antidiabetici orali

Per i pazienti che ricevono sulfoniluree per via orale (glibenclamide (gliburide), tolbutamide) per il trattamento di diabete mellito non insulino dipendente (tipo 2) (NIDDM), l'aggiunta della fluvastatina non porta a cambiamenti clinicamente significativi nel controllo glicemico.

Nei pazienti trattati con glibenclamide (NIDDM) (n=32), la somministrazione di fluvastatina (40 mg due volte al giorno per 14 giorni) aumentava la C_{max} media, AUC, e $t_{1/2}$ di glibenclamide approssimativamente del 50%, 69% e 121%, rispettivamente. La glibenclamide (da 5 a 20 mg al giorno) aumentava la C_{max} media e l'AUC della fluvastatina del 44% e il 51%, rispettivamente. In questo studio non ci sono stati cambiamenti nei livelli di glucosio, insulina e livelli del peptide-C. Tuttavia, i pazienti in terapia concomitante con glibenclamide (gliburide) e fluvastatina devono continuare ad essere monitorati in modo appropriato quando la loro dose di fluvastatina è aumentata a 80 mg al giorno.

Sequestranti degli acidi biliari

La fluvastatina deve essere somministrata almeno 4 ore dopo la resina (es. colestiramina) per evitare una significativa interazione causata dal legame del farmaco con la resina.

Fluconazolo

La somministrazione della fluvastatina a volontari sani pretrattati con fluconazolo (inibitori del CYP 2C9) è risultata in un aumento nell'esposizione e nella concentrazione di picco della fluvastatina di circa 84% e 44%.

Sebbene non ci siano evidenze cliniche del fatto che il profilo di sicurezza della fluvastatina sia stato alterato in pazienti pretrattati con fluconazolo per 4 giorni, deve essere esercitata cautela quando fluvastatina è somministrata in associazione con il fluconazolo.

Antagonisti dei recettori istaminergici H₂ e inibitori della pompa protonica

La somministrazione concomitante di fluvastatina con cimetidina, ranitidina o omeprazolo risulta in un aumento della biodisponibilità della fluvastatina, che, comunque, non è di rilevanza clinica.

Fenitoina

L'entità complessiva delle variazioni nella farmacocinetica della fenitoina durante la co-somministrazione con fluvastatina è relativamente modesta e clinicamente non significativa. Di conseguenza è sufficiente il monitoraggio di routine dei livelli plasmatici di fenitoina durante la co-somministrazione con fluvastatina.

Agenti cardiovascolari

Non si verificano interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando la fluvastatina è somministrata in associazione con propanololo, digossina, losartan, clopidogrel o amlodipina. In base a dati farmacocinetici, non è richiesto monitoraggio o aggiustamento del dosaggio quando la fluvastatina è somministrata in associazione con questi agenti.

Itraconazolo e eritromicina

La somministrazione concomitante di fluvastatina con i potenti inibitori del citocromo P450 (CYP) 3A4 itraconazolo ed eritromicina ha effetti minimi sulla biodisponibilità della fluvastatina.

Dato un coinvolgimento minimo di questo enzima nel metabolismo della fluvastatina, si prevede che difficilmente altri inibitori della CYP3A4 (es. ketoconazolo, ciclosporina) influiscano sulla biodisponibilità della fluvastatina.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdmiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (se farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con fluvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Succo di pompelmo

In base all'assenza di interazioni di fluvastatina con altri substrati del CYP3A4, non sono attese interazioni con il succo di pompelmo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un contraccettivo efficace.

Se una paziente rimane incinta durante il trattamento con Fluvastatina, la terapia deve essere interrotta.

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di fluvastatina durante la gravidanza.

Poiché gli inibitori della HMG-CoA riducono la sintesi del colesterolo e probabilmente quella di altre sostanze biologicamente attive derivate dal colesterolo, essi possono causare danni al feto quando somministrati a donne in gravidanza. Pertanto, FLUVASTATINA SANDOZ GMBH è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Sulla base dei dati preclinici, ci si attende che la fluvastatina sia escreta nel latte materno. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di fluvastatina su neonati/bambini.

FLUVASTATINA SANDOZ GMBH è controindicata nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi su animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi degli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono lievi sintomi gastrointestinali, insonnia e cefalea.

Le reazioni avverse al farmaco (Tabella 1) sono elencate secondo la classe di sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di questa classe, le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, con la più frequente per prima. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, viene fornita la categoria di frequenza per ogni reazione avversa al farmaco, usando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

Classificazione sistemica	Frequenza	Reazioni avverse
organica		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità (rash, orticaria)
	Molto raro	Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Molto raro	Parestesia, disestesia, ipoestesia anche note per essere associate a sottostanti disordini lipidici
Patologie vascolari	Molto raro	Vasculite
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, dolore addominale, dispepsia
	Molto raro	Pancreatite
	Non nota	Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, edema del volto e altre reazioni cutanee (ad es. eczema, dermatite, esantema bolloso)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Mialgia, debolezza muscolare, miopatia
	Molto raro	Rabdomiolisi, sindrome lupus simile, miosite
	Non nota	Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota*	Disfunzione erettile
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatin fosfochinasi nel sangue, aumento della transaminasi nel sangue

* Sulla base dell'esperienza post-marketing con fluvastatina attraverso le segnalazioni spontanee e casi della letteratura. Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza che viene perciò classificata come non nota.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

- Disturbi del sonno, inclusi insonnia e incubi
- Perdita della memoria
- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di polmonite interstiziale, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno \geq 5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m², aumento di trigliceridi, storia di ipertensione).
- Tendinopatia, a volte complicata da rottura del tendine.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Il profilo di sicurezza di fluvastatina in bambini ed adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote valutato in due studi clinici non comparativi, in aperto, condotti su 114 pazienti di età compresa da 9 a 17 anni, è risultato simile a quello osservato nei pazienti adulti. In entrambi gli studi clinici non sono stati osservati effetti sulla crescita e sullo sviluppo sessuale. La capacità degli studi di individuare un qualsiasi effetto del trattamento in questo ambito è stata tuttavia scarsa.

Evidenze di laboratorio

Alterazioni biochimiche della funzionalità epatica sono state associate al trattamento con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e con altri ipolipemizzanti. Sulla base di analisi raggruppate di studi clinici controllati, aumenti confermati dei livelli di alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi superiori a 3 volte il limite superiore alla norma si sono manifestati nel 0,2% con fluvastatina capsule 20 mg/die, da 1,5% a 1,8% con fluvastatina capsule 40 mg/die, nell'1,9% con fluvastatina compresse a rilascio prolungato 80 mg/die e da 2,7% a 4,9% due volte al giorno con fluvastatina capsule 40 mg/die. La maggioranza dei pazienti con queste evidenze biochimiche anormali era asintomatica. Marcati incrementi dei livelli di CK a più di 5 x LSN si sono manifestati in un numero molto piccolo di pazienti (da 0,3 a 1,0%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi vi è una limitata esperienza di sovradosaggio con fluvastatina. Un trattamento specifico non è disponibile per il sovradosaggio con fluvastatina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e devono essere adottate delle misure di supporto. Devono essere monitorati i test della funzionalità epatica e i livelli sierici di CK.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'HMG-CoA reduttasi codice ATC: C10AA04

La fluvastatina, un agente ipolipemizzante di completa sintesi chimica, è un inibitore competitivo della HMG-CoA reduttasi, responsabile della conversione di HMG-CoA a mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. La fluvastatina esercita il suo principale effetto a livello epatico ed è principalmente un racemo di due eritro-enantiomeri, uno dei quali è responsabile dell'attività farmacologica. L'inibizione della biosintesi del colesterolo riduce il colesterolo negli epatociti, il che stimola la sintesi dei recettori per le LDL e di conseguenza incrementa la captazione delle LDL stesse. Il risultato finale di questi meccanismi è una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo.

La fluvastatina riduce i livelli di C-totale, C-LDL, Apo B e trigliceridi ed aumenta i livelli di C-HDL in pazienti con ipercolesterolemia e dislipidemia di tipo misto.

In 12 studi controllati verso placebo condotti in pazienti con iperlipoproteinemia di Tipo IIa o IIb, fluvastatina è stato somministrato da solo a 1.621 pazienti con dosi giornaliere da 20 mg, 40 mg e 80 mg (40 mg due volte al giorno) per almeno 6 settimane. In un'analisi di 24 settimane, le dosi giornaliere di 20 mg, 40 mg e 80 mg hanno portato a riduzioni dose-correlate del C-totale, C-LDL, Apo B e dei trigliceridi e incrementi del C-HDL (vedere Tabella 2).

Fluvastatina 80 mg compresse a rilascio prolungato è stata somministrata a più di 800 pazienti nell'ambito di tre studi clinici registrativi con durata del trattamento con il farmaco attivo di 24 settimane ed è stato confrontato con fluvastatina 40 mg una o due volte al giorno. Somministrato in singola dose giornaliera di 80 mg, fluvastatina ha ridotto significativamente il C-totale, C-LDL, trigliceridi (TG) e Apo B (vedere Tabella 2).

La risposta terapeutica è chiaramente dimostrata entro due settimane e una risposta massima è raggiunta entro quattro settimane. Dopo quattro settimane di terapia, la riduzione media del C-LDL è stata del 38% e alla settimana 24 (endpoint) la riduzione media del C-LDL è stata del 35%. Sono stati osservati anche incrementi significativi del C-HDL.

Tabella 2 Modifica percentuale media dei parametri lipidici alla settimana 24 rispetto al basale Studi controllati verso placebo (fluvastatina capsule a rilascio immediato) e studi controllati verso attivo (fluvastatina compresse a rilascio prolungato)

Dose	C-totale		TG		C-LDL		Apo B		C-HDL	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Tutti i pazienti										
Fluvastatina 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatina 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatina 40 mg due volte al giorno ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatina 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
TG al basale ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatina 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatina 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatina 40 mg due volte al giorno ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatina 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Dati per fluvastatina da 12 studi controllati verso placebo

² Dati per fluvastatina compressa da 80 mg da tre studi controllati della durata di 24 settimane

Nello studio LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), l'effetto della fluvastatina sull'aterosclerosi coronarica è stato valutato mediante angiografia coronarica quantitativa in pazienti di sesso maschile e femminile (da 35 a 75 anni) con malattia coronarica e livelli basali di C-LDL da 3,0 a 4,9 mmol/l (da 115 a 190 mg/dl). In questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato, 429 pazienti sono stati trattati con fluvastatina 40 mg/die o con placebo. Gli angiogrammi coronarici quantitativi sono stati valutati al basale e dopo 2,5 anni di trattamento e su 429 pazienti ne sono stati valutati 340. Il trattamento con fluvastatina ha rallentato la progressione delle lesioni aterosclerotiche coronariche di 0,072 mm (intervalli di confidenza del 95% per la differenza di trattamento da -0,1222 a -0,022 mm) durante i 2,5 anni, misurata come modifica del diametro minimo del lume interno (fluvastatina -0,028 mm vs placebo -0,100 mm). Non è stata dimostrata alcuna correlazione diretta tra le evidenze angiografiche e il rischio di eventi cardiovascolari.

Nello studio LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), l'effetto della fluvastatina sugli eventi cardiaci maggiori (MACE; cioè morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale e rivascolarizzazione coronarica) è stato valutato in pazienti con cardiopatia coronarica che erano già stati sottoposti con successo ad un primo

intervento coronarico percutaneo. Lo studio comprendeva pazienti maschi e femmine (da 18 a 80 anni) e con livelli basali di C-totale compresi tra 3,5 e 7,0 mmol/l (da 135 a 270 mg/dl).

In questo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, la fluvastatina (n=844), somministrata a 80 mg al giorno per 4 anni, ha significativamente ridotto il rischio del primo MACE del 22% (p = 0,013) in confronto al placebo (n=833). L'endpoint primario MACE si è verificato nel 21,4% dei pazienti trattati con fluvastatina rispetto al 26,7% dei pazienti trattati con placebo (differenza in rischio assoluto: 5,2%; 95% IC: 1,1 a 9,3). Tali effetti benefici sono stati particolarmente evidenti in pazienti con diabete mellito e in pazienti con malattia multivasale.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

La sicurezza e l'efficacia di fluvastatina in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 16 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote è stata valutata in 2 studi clinici non controllati, in aperto della durata di 2 anni. Sono stati trattati con fluvastatina 114 pazienti (66 ragazzi e 48 ragazze) ai quali è stato somministrato fluvastatina (da 20 mg/die a 40 mg due volte al giorno) o fluvastatina 80 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, con un regime di titolazione della dose basatosi sui valori di C-LDL.

Nel primo studio sono stati arruolati 29 maschi in età prepubere, di età compresa tra 9 e 12 anni, che avevano un livello di C-LDL > 90°percentile in base all'età ed un genitore con ipercolesterolemia primaria e storia familiare di cardiopatia ischemica precoce o xantomi tendinei. La media basale di C-LDL era 226 mg/dl, equivalente a 5,8 mmol/l (intervallo: 137-354 mg/dl, equivalente a 3,6-9,2 mmol/l). Tutti i pazienti avevano iniziato con fluvastatina capsule da 20 mg una volta al giorno, con aggiustamenti della dose ogni 6 settimane a 40 mg al giorno e quindi a 80 mg al giorno (40 mg due volte al giorno) con l'obiettivo di raggiungere un valore di C-LDL compreso tra 96,7 e 123,7 mg/dl (da 2,5 mmol/l a 3,2 mmol/l).

Nel secondo studio sono stati arruolati 85 pazienti maschi e femmine, di età compresa tra 10 e 16 anni, con C-LDL > 190 mg/dl (equivalente a 4,9 mmol/l) o C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) ed uno o più fattori di rischio di cardiopatia coronarica, o C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) ed un accertato difetto del recettore LDL. La media basale di C-LDL era 225 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (intervallo: 148-343 mg/dl equivalente a 3,8-8,9 mmol/l). Tutti i pazienti avevano iniziato con fluvastatina capsule 20 mg una volta al giorno, con aggiustamenti della dose ogni 6 settimane a 40 mg al giorno e quindi a 80 mg di fluvastatina compressa a rilascio prolungato al giorno (con l'obiettivo di raggiungere un valore di C-LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pazienti erano in età puberale o postpuberale (n=69 valutati per l'efficacia).

Nel primo studio (in ragazzi in età prepuberale), dosi giornaliere di fluvastatina compresse tra 20 e 80 mg avevano diminuito i livelli plasmatici di C-totale e di C-LDL rispettivamente del 21% e del 27%. Il valore medio raggiunto di C-LDL è stato 161 mg/dl, equivalente a 4,2 mmol/l (intervallo: 74-336 mg/dl, equivalente a 1,9-8,7 mmol/l). Nel secondo studio (in ragazze e ragazzi in età puberale o postpuberale), dosi giornaliere di fluvastatina tra 20 e 80 mg avevano diminuito i livelli plasmatici di C-totale e di C-LDL rispettivamente del 22% e 28%. Il valore medio raggiunto di C-LDL è stato 159 mg/dl equivalente a 4,1 mmol/l (intervallo: 90-295 mg/dl equivalente a 2,3-7,6 mmol/l).

In entrambi gli studi, la maggioranza dei pazienti (83% nel primo studio e 89% nel secondo studio) sono stati titolati alla dose massima giornaliera di 80 mg. All'endpoint dello studio, dal 26 al 30% dei pazienti di entrambi gli studi avevano raggiunto l'obiettivo prefissato di valori di C-LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La fluvastatina è assorbita rapidamente e completamente (98%) dopo somministrazione orale di una soluzione a volontari a digiuno. Dopo somministrazione orale di fluvastatina 80 mg compresse a rilascio prolungato in confronto alle capsule, la velocità di assorbimento della fluvastatina è del 60% circa inferiore mentre il tempo di residenza medio della fluvastatina è aumentato di circa 4 ore. A stomaco pieno, la velocità di assorbimento della sostanza è ridotta.

Distribuzione

La fluvastatina esercita il suo principale effetto a livello del fegato che è anche il principale organo per il suo metabolismo. La biodisponibilità assoluta, valutata dalle concentrazioni ematiche sistemiche, è del 24%. Il volume apparente di distribuzione (Vz/f) del farmaco è di 330 litri. Più del 98% del farmaco in circolo è legato

alle proteine plasmatiche e questo legame non è influenzato né dalle concentrazioni di fluvastatina, né da quelle di warfarin, acido salicilico o gliburide.

Biotrasformazione

La fluvastatina è metabolizzata prevalentemente nel fegato. I principali componenti circolanti nel sangue sono la fluvastatina ed il metabolita acido N-desisopropil-propionico, farmacologicamente inattivo. I metaboliti idrossilati presentano attività farmacologica, ma non sono presenti nel circolo sistemico. Le vie di biotrasformazione della fluvastatina sono multiple e coinvolgono differenti citocromi P450 (CYP450), pertanto il metabolismo della fluvastatina è relativamente insensibile all'inibizione del CYP450.

La fluvastatina inibisce solo il metabolismo dei composti che sono metabolizzati dal CYP2C9. Nonostante l'esistenza di una potenziale interazione competitiva tra la fluvastatina ed i substrati del CYP2C9, come diclofenac, fenitoina, tolbutamide e warfarin, i dati clinici indicano che questa interazione è improbabile.

Eliminazione

Dopo somministrazione di 3H-fluvastatina a volontari sani, l'escrezione della radioattività è di circa il 6% nelle urine e del 93% nelle feci e la fluvastatina rappresenta meno del 2% della radioattività totale escreta. La clearance plasmatica della fluvastatina (CL/f) nell'uomo è di $1,8 \pm 0,8$ l/min. Le concentrazioni plasmatiche in condizioni di "steady state" non evidenziano fenomeni di accumulo di fluvastatina a seguito della somministrazione di 80 mg al giorno. Dopo somministrazione orale di 40 mg di fluvastatina, l'emivita terminale di fluvastatina è di $2,3 \pm 0,9$ ore.

Caratteristiche dei pazienti

Nella popolazione generale le concentrazioni plasmatiche di fluvastatina non variano a seconda dell'età né del sesso. Tuttavia, nelle donne e negli anziani si è osservata una maggiore risposta al trattamento. Poiché la fluvastatina è eliminata principalmente per via biliare ed è soggetta ad un significativo metabolismo pre-sistemico, esiste la possibilità di un accumulo del farmaco in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei bambini.

5.3

Dati preclinici di sicurezza

Gli studi convenzionali, tra cui sicurezza farmacologica, genotossicità, tossicità a dosi ripetute, carcinogenicità e tossicità sulla riproduzione non hanno indicato altri rischi per il paziente oltre a quelli previsti a causa del meccanismo d'azione farmacologico. Una varietà di cambiamenti è stata identificata in studi di tossicità che sono comuni agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Sulla base di osservazioni cliniche, i test di funzionalità epatica erano già raccomandati (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, la tossicità vista negli animali non era rilevante per l'uso nell'uomo né si verificava a livelli di esposizione sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, ciò indica la scarsa rilevanza per l'uso clinico. Nonostante le considerazioni teoriche riguardanti il ruolo del colesterolo nello sviluppo embrionale, gli studi su animali non indicano un potenziale embriotossico e teratogeno della fluvastatina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1

Elenco degli eccipienti

Povidone
Cellulosa microcristallina
Idrossietil cellulosa
Mannitolo
Magnesio stearato
Ipromellosa 50
Macrogol 6000
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

6.2

Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Blisters: Tenere i blisters nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Flacone di vetro e flacone in HDPE: Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu). Confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 compresse a rilascio prolungato.

Flacone in HDPE con essiccante e chiusura di sicurezza (LDPE). Confezioni da 20, 28, 30, 50, 100 e 250 compresse a rilascio prolungato.

Contenitore rotondo, di vetro scuro chiuso con un tappo gommato in plastica (HDPE) Confezioni da 20, 28, 30, 50, 100 e 250 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di rifiuto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ GMBH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl Austria

Rappresentante per l'Italia: Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579013
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579025
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579037
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579049
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579052
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579064
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 250 Compresse In Flacone HDPE – AIC n. 038579076
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 250 Compresse In Flacone Di Vetro – AIC n. 038579088
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579090
80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato, 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al – AIC n. 038579102

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Marzo 2009

Data dell'ultimo rinnovo: 12 Giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO