

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluvastatina Mylan Generics 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 il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Compresse gialle, rotonde, biconvesse del diametro di 10 mm.

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Dislipidemia

Trattamento di adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.

#### Prevenzione secondaria della malattia coronarica

La prevenzione secondaria degli eventi cardiaci avversi maggiori nei pazienti adulti con malattia coronarica dopo interventi coronarici percutanei (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Non tutte le raccomandazioni riguardo il dosaggio approvato possono essere adottate con questo prodotto.

#### *Adulti*

#### Dislipidemia

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

Le dosi iniziali e di mantenimento devono essere personalizzate in base ai livelli basali di colesterolo LDL e al traguardo terapeutico da raggiungere.

L'intervallo di dose raccomandato è 20-80 mg / die. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del colesterolo LDL <25% può essere usata una dose iniziale di 20 mg di fluvastatina alla sera. Per i pazienti che necessitano di riduzione del colesterolo LDL  $\geq$  25%, la dose iniziale raccomandata è di 40 mg di fluvastatina alla sera. La dose giornaliera può essere sovratitolata a 80 mg, somministrata come dose

singola (una compressa a rilascio prolungato di Fluvastatina Mylan Generics) in qualsiasi momento della giornata o come una dose di fluvastatina da 40 mg in due somministrazioni giornaliere (una dose al mattino e una dose alla sera).

Fluvastatina Mylan Generics è disponibile solo in compresse a rilascio prolungato da 80 mg. Per dosaggi da 20 mg e 40 mg, è necessario utilizzare altri prodotti medicinali a base di fluvastatina.

Il massimo effetto ipolipemizzante, con la dose assunta si ottiene entro 4 settimane. Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più.

#### Prevenzione secondaria della cardiopatia coronarica

Nei pazienti con cardiopatia coronarica dopo interventi coronarici percutanei la dose giornaliera appropriata è di 80 mg.

La fluvastatina è efficace in monoterapia. Quando la fluvastatina è usata in combinazione con colestiramina o altre resine, deve essere somministrata almeno 4 ore dopo la resina per evitare un'interazione significativa dovuta al legame del farmaco alla resina. Nel caso in cui è necessaria la somministrazione concomitante con fibrati o niacina, è necessario valutare attentamente il beneficio ed il rischio del trattamento concomitante (per l'uso con fibrati o niacina vedere il paragrafo 4.5).

#### Popolazione pediatrica

##### Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Prima di iniziare il trattamento con fluvastatina in bambini e adolescenti di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il paziente deve seguire una dieta standard per abbassare i livelli di colesterolo e continuarla durante il trattamento.

La dose iniziale raccomandata è di 20 mg di fluvastatina.

Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati a intervalli di 6 settimane. Le dosi devono essere personalizzate in base ai livelli basali di C-LDL e al traguardo terapeutico raccomandato che si intende raggiungere. La dose massima giornaliera da somministrare è di 80 mg sia come 40 mg di fluvastatina due volte al giorno sia come una compressa a rilascio prolungato da 80 mg una volta al giorno.

L'uso di fluvastatina in associazione con acido nicotinico, colestiramina o fibrati nei bambini e negli adolescenti non è stato studiato.

La fluvastatina è stata studiata solo nei bambini di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

#### Compromissione renale

La fluvastatina viene eliminata dal fegato, con meno del 6% della dose somministrata escreta nelle urine. La farmacocinetica della fluvastatina rimane invariata in pazienti con lieve o grave insufficienza renale. Non è necessario pertanto un aggiustamento del dosaggio in questi pazienti, tuttavia, a causa della limitata esperienza con dosi > 40 mg / die, in caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina <0,5 ml / sec o 30 mL / min) queste dosi devono essere somministrate con cautela.

#### Compromissione epatica

La fluvastatina è controindicata nei pazienti con malattia epatica in fase attiva, o in presenza di innalzamenti persistenti, di natura non accertata, delle transaminasi sieriche (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Anziani

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in questa popolazione.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Fluvastatina Mylan Generics può essere assunta con o senza cibo e deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua.

La compressa non deve essere divisa, né masticata, né frantumata.

### 4.3 Controindicazioni

La fluvastatina è controindicata:

- nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nei pazienti con malattia epatica in fase attiva o in presenza di innalzamenti persistenti, di natura non accertata, delle transaminasi sieriche (vedere paragrafi 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

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatali e non fatali con alcune statine compresa fluvastatina. Sebbene non sia stata determinata una correlazione causale con il trattamento con fluvastatina, i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi sintomo potenziale o segni di insufficienza epatica (es. nausea, vomito, perdita di appetito, ittero, alterazione della funzione cerebrale, ecchimosi o sanguinamento) e si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Come per altri farmaci ipolipidemizzanti, è raccomandata l'esecuzione di prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, alla 12<sup>o</sup> settimana dall'inizio o in caso di aumento della dose, ed in seguito periodicamente in tutti i pazienti.

Se si dovesse verificare un aumento di aspartato aminotransferasi (AST) o di alanina amino transferasi (ALT) eccedente tre volte i limiti superiori della norma e persistente, la terapia dovrà essere sospesa. Molto raramente sono stati riferiti casi di epatite, presumibilmente correlati al trattamento, risolti con la sospensione della terapia.

La fluvastatina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi di malattie epatiche o nel caso di consumo di quantità ragguardevoli di alcol.

#### Apparato muscolo-scheletrico

Con la fluvastatina sono stati riportati raramente casi di miopatia, e molto raramente casi di miosite e rabdomiolisi. In pazienti con mialgia diffusa di origine non accertata, dolorabilità muscolare o debolezza muscolare e/o in caso di innalzamento marcato dei livelli di creatina chinasi (CK) si deve considerare la possibilità di una eventuale miopatia, miosite o rabdomiolisi. È opportuno pertanto che il paziente riferisca prontamente al medico curante la comparsa di dolori muscolari non altrimenti spiegabili, dolorabilità muscolare o debolezza muscolare, soprattutto se tali sintomi si accompagnano a malessere generale o febbre.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatina chinasi serica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

#### Interazioni con Acido Fusidico

La fluvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei primi sette giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui è ritenuta essenziale la somministrazione sistemica di acido fusidico, il trattamento con la statina deve essere interrotto durante tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Si sono verificati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che hanno ricevuto acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere informato di chiedere immediatamente un consiglio medico se manifesta qualsiasi sintomo di stanchezza, dolore o debolezza muscolare.

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

In circostanze eccezionali, quando è necessario l'uso sistemico prolungato di acido fusidico, per esempio nel trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di fluvastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione caso per caso e sotto stretta vigilanza medica.

#### Determinazione dei livelli della creatin chinasi:

Attualmente non c'è evidenza della necessità di monitorare nei pazienti asintomatici in trattamento con statine i livelli plasmatici totali di creatina chinasi o di altri enzimi muscolari. In caso di necessità, la determinazione dei livelli di creatina chinasi non deve essere effettuata dopo una pesante attività fisica o in presenza di cause alternative che possano plausibilmente incrementare i livelli di CK, poiché tali situazioni rendono difficile l'interpretazione dei risultati.

#### Prima del trattamento

Come per tutte le altre statine, il medico deve prescrivere la fluvastatina con cautela nei pazienti con fattori predisponenti la rabdomiolisi e le sue complicanze. I livelli di creatina chinasi devono essere determinati prima di iniziare il trattamento nelle seguenti situazioni:

- Compromissione renale;
- Ipotiroidismo;
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari;
- Precedente storia di tossicità muscolare con statine o fibrati;
- Abuso di alcol;
- Sepsi
- Ipotensione
- Esercizio muscolare eccessivo
- Interventi di chirurgia maggiore
- Gravi disturbi metabolici, endocrini o degli elettroliti
- Negli anziani (età > 70 anni) si deve considerare la necessità di tale determinazione in presenza di altri fattori predisponenti la rabdomiolisi.

In tali situazioni si deve valutare se procedere col trattamento in funzione del possibile beneficio; si raccomanda di monitorare clinicamente i pazienti. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (oltre 5 volte il limite superiore della norma), questi devono essere nuovamente determinati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati. Se i livelli basali di CK rimangono ancora significativamente elevati (> 5xLSN), il trattamento non deve essere iniziato.

#### Durante il trattamento

Se durante il trattamento si verificano sintomi muscolari come dolore, debolezza o crampi, è necessario determinare i valori di CK. Se i valori ottenuti risultano significativamente elevati (> 5xLSN), il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi muscolari sono gravi e causano un disagio giornaliero, si deve considerare la possibilità di interrompere il trattamento, anche se i livelli di CK sono  $\leq$  5xLSN.

Se i sintomi muscolari si risolvono ed i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare la possibilità di iniziare nuovamente un trattamento con la fluvastatina o con altre statine alla dose più bassa e sotto stretto controllo medico.

Si è osservato che il rischio di miopatia è maggiore in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori (inclusa la ciclosporina), fibrati, acido nicotinico o eritromicina in associazione ad altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Casi isolati di miopatia sono stati riportati dopo la commercializzazione con la concomitante somministrazione di fluvastatina con ciclosporina e fluvastatina con colchicina. La fluvastatina deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono la concomitante somministrazione di tali farmaci (vedere paragrafo 4.5).

### Malattia polmonare interstiziale

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, in particolare con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi possono includere dispnea, tosse secca e deterioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente ha 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 ed 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 5,6-6,9mmol/L, BMI > 30kg/mq, 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*

Nei pazienti di età <18 anni, l'efficacia e la sicurezza non sono state studiate per periodi di trattamento più lunghi di due anni. Non sono disponibili dati circa la maturazione fisica, intellettuale e sessuale per un periodo di trattamento prolungato. L'efficacia a lungo termine della terapia con fluvastatina in età pediatrica per ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Fluvastatina è solo stata studiata nei bambini dai 9 anni in su con ipercolesterolemia familiare eterozigote (per dettagli vedere paragrafo 5.1). Nel caso di bambini in età pre-puberale, dal momento che l'esperienza è molto limitata in questo gruppo, i potenziali rischi e benefici devono essere attentamente valutati prima di iniziare il trattamento.

### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Non sono disponibili dati sull'uso della fluvastatina nei pazienti con una rara patologia, nota come ipercolesterolemia familiare omozigote.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### *Fibrati e niacina*

L'assunzione concomitante di fluvastatina e benzofibrati, gemfibrozil, ciprofibrati o niacina (acido nicotinico) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla biodisponibilità della fluvastatina o di altri agenti ipolipidemizzanti.

Dal momento che si è osservato un rischio maggiore di miopatia e/o rhabdomiolisi nei pazienti in trattamento con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi in associazione a uno qualsiasi di questi farmaci, si deve valutare attentamente il beneficio ed il rischio del trattamento concomitante, e queste associazioni devono essere utilizzate con cautela (vedere il paragrafo 4.4).

### *Colchicina*

In seguito a somministrazione concomitante di colchicina sono stati riportati rari casi di miotossicità, compresi dolore e debolezza muscolare e rhabdomiolisi. Il beneficio ed il rischio dell'associazione devono essere attentamente valutati, e queste associazioni devono essere utilizzate con cautela (vedere il paragrafo 4.4).

### *Ciclosporina*

Studi in pazienti sottoposti a trapianto renale indicano che la biodisponibilità della fluvastatina (fino a 40 mg/die) non viene aumentata in modo clinicamente significativo nei pazienti in terapia stabilizzata con ciclosporina. I risultati ottenuti da un altro studio clinico, in cui fluvastatina 80 mg a rilascio prolungato (80 mg di fluvastatina) veniva somministrata a pazienti che avevano subito un trapianto di rene ed erano sottoposti a terapia stabile con ciclosporina, dimostrano che l'esposizione alla fluvastatina (AUC) e la concentrazione massima (C<sub>max</sub>) sono aumentate di 2 volte rispetto ai dati storici ottenuti sui volontari

sani. Sebbene tali aumenti dei livelli di fluvastatina non sono clinicamente significativi, si raccomanda cautela nell'utilizzo di tale associazione. L'inizio ed il mantenimento della terapia con la fluvastatina devono avvenire alla minor dose possibile quando associati con la ciclosporina.

Le compresse a rilascio prolungato da 80 mg di fluvastatina non hanno effetto sulla biodisponibilità della ciclosporina quando sono usate in associazione.

#### *Warfarin ed altri derivati cumarinici*

Nei volontari sani, la somministrazione del warfarin e della fluvastatina (dose singola) non ha influenzato negativamente i livelli plasmatici del warfarin né i tempi di protrombina, in confronto alla somministrazione del warfarin da solo. Tuttavia, sono stati riportati episodi isolati di sanguinamento e/o allungamento del tempo di protrombina, nei pazienti in trattamento contemporaneo con la fluvastatina e il warfarin o altri derivati cumarinici. Nei pazienti in trattamento con il warfarin o altri derivati cumarinici si raccomanda di controllare il tempo di protrombina quando si inizia o si interrompe la terapia con la fluvastatina o quando se ne varia la dose.

#### *Rifampicina*

La somministrazione di fluvastatina a volontari sani, pretrattati con la rifampicina, comporta una riduzione nella biodisponibilità della fluvastatina pari circa al 50%. Sebbene attualmente non esistano evidenze cliniche di un'alterazione dell'efficacia ipolipidemizzante della fluvastatina nei pazienti sottoposti a terapia protratta con rifampicina (per es. nella terapia della tubercolosi), può essere giustificato un aggiustamento della dose della fluvastatina per assicurare una soddisfacente riduzione dei livelli lipidici.

#### *Antidiabetici orali*

Nei pazienti in terapia con sulfaniluree (glibenclamide [gliburide], tolbutamide) per il trattamento del diabete mellito non-insulino-dipendente (tipo 2), la somministrazione addizionale di fluvastatina non ha indotto variazioni clinicamente significative del controllo glicemico.

Nei pazienti affetti da diabete mellito non-insulino-dipendente (tipo 2) trattati con la glibenclamide (n=32) la somministrazione di fluvastatina (40 mg due volte al giorno per 14 giorni) ha aumentato la  $C_{max}$  media, l'AUC ed il  $t_{1/2}$  della glibenclamide di circa il 50%, 69% e 121% rispettivamente. La glibenclamide (da 5 a 20 mg die) ha aumentato la  $C_{max}$  media e l'AUC della fluvastatina del 44% e 51% rispettivamente. In questo studio non si sono verificate modifiche nei livelli di glucosio, insulina e C-peptide. Tuttavia, i pazienti in terapia concomitante con la glibenclamide (gliburide) e la fluvastatina devono continuare ad essere adeguatamente monitorati quando la dose di fluvastatina viene aumentata ad 80 mg/die.

#### *Sequestranti degli acidi biliari*

La fluvastatina deve essere assunta almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina (per es. colestiramina) al fine di evitare una interazione significativa dovuta al legame del farmaco alla resina stessa.

#### *Fluconazolo*

La somministrazione di fluvastatina a volontari sani precedentemente trattati con il fluconazolo (inibitore del CYP 2C9) ha comportato un aumento nell'esposizione e nella concentrazione di picco della fluvastatina di circa l'84% ed il 44%.

Sebbene non siano disponibili evidenze cliniche relative alla modifica del profilo di sicurezza della fluvastatina in pazienti trattati precedentemente con fluconazolo per 4 giorni, si deve utilizzare cautela quando la fluvastatina viene somministrata in associazione al fluconazolo.

#### *Antagonisti dei recettori H2 dell'istamina e inibitori della pompa protonica*

La somministrazione concomitante di fluvastatina con cimetidina, ranitidina o omeprazolo porta ad un aumento della biodisponibilità della fluvastatina, che, tuttavia, non è di alcuna 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. Pertanto il monitoraggio di routine dei livelli plasmatici di fenitoina è sufficiente durante la co-somministrazione con fluvastatina.

### *Farmaci cardiovascolari*

L'assunzione concomitante della fluvastatina con il propranololo, la digossina, il losartan, il clopidogrel o l'amlodipina, non produce interazioni farmacocinetiche clinicamente significative. In base ai dati di farmacocinetica non sono richiesti controlli o aggiustamenti della dose quando la fluvastatina viene somministrata contemporaneamente a questi farmaci.

### *Itraconazolo ed eritromicina*

L'assunzione concomitante della fluvastatina con l'itraconazolo e l'eritromicina, potenti inibitori del citocromo P450 (CYP) 3A4, ha effetti minimi sulla biodisponibilità della fluvastatina. Dato il minimo coinvolgimento di questo enzima nel metabolismo della fluvastatina, è improbabile che altri inibitori del CYP 3A4 (per es. ketoconazolo, ciclosporina) influenzino la biodisponibilità della fluvastatina.

### *Acido fusidico*

Il rischio di miopatia inclusa rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Vi sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che avevano ricevuto questa combinazione.

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

### *Succo di pompelmo*

Sulla base della mancanza di interazione tra fluvastatina con altri substrati del CYP 3A4, non sono attese interazioni con il succo di pompelmo.

## **4.6. Gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace.

Qualora, nel corso della terapia con fluvastatina, venga accertato uno stato di gravidanza, la terapia deve essere interrotta.

### Gravidanza

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

Poiché gli inibitori della HMG-CoA reduttasi diminuiscono la sintesi di colesterolo ed eventualmente di altre sostanze biologicamente attive derivate dal colesterolo, questi possono causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza. Pertanto fluvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

Sulla base dei dati preclinici, si prevede che fluvastatina sia escreta nel latte materno. Vi sono informazioni insufficienti sugli effetti della fluvastatina nei neonati / bambini.

La fluvastatina è controindicata nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Negli 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 condotti studi degli effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono lievi sintomi gastrointestinali, insonnia e mal di testa.

Le reazioni avverse al farmaco (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe di organi, le reazioni avverse sono suddivise in base alla frequenza, con le più frequenti per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, per ciascuna reazione avversa è anche indicata la corrispondente categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1**      **Reazioni avverse**

Agenzia Italiana del Farmaco



**Patologie del sistema emolinfopoietico**

Molto raro: Trombocitopenia

**Disturbi del sistema immunitario**

Raro Reazioni di ipersensibilità (rash, orticaria)

Molto raro: Reazioni anafilattiche

**Disturbi Psichiatrici**

Comune: Insonnia

**Patologie del sistema nervoso**

Comune: Cefalea

Molto raro: Parestesia, disestesia, ipoestesia anche note per essere associate a disturbi iperlipidemici

**Patologie vascolari**

Molto raro: Vasculite

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Non nota\* Malattia polmonare interstiziale

**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 esempio 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)

\*

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

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

- disturbi del sonno, inclusi insonnia e incubi
- perdita di memoria
- disfunzione sessuale
- depressione
- casi rari di patologia interstiziale del polmone, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere il 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/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione)
- tendinopatia, a volte complicata da rottura tendinea.

Popolazione pediatrica

*Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote*

Il profilo di sicurezza di fluvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote valutata in 114 pazienti di età 9-17 anni trattati in due studi clinici in aperto non comparativi era simile a quello osservato negli adulti. In entrambi gli studi clinici non è stato osservato alcun effetto sulla crescita e la maturazione sessuale. La capacità degli studi di rilevare eventuali effetti del trattamento in questo campo era comunque bassa.

## Esami di laboratorio

Anomalie biochimiche della funzionalità epatica sono state associate agli inibitori della HMG-CoA reduttasi ed ad altri agenti ipolipidemizzanti. Le analisi combinate di studi clinici controllati hanno confermato che gli aumenti dell'alanina aminotransferasi o livelli di aspartato aminotransferasi superiori a 3 volte il limite superiore del valore normale si sono verificati nello 0,2% con Fluvastatina 20 mg / die, 1,5% al 1,8% con Fluvastatina 40 mg / die, 1,9% con Fluvastatina 80 mg / die e nel 2,7% al 4,9%, con Fluvastatina 40 mg due volte al giorno. La maggior parte dei pazienti con questi risultati biochimici anomali erano asintomatici. Un marcato innalzamento dei livelli di CK di più di 5 volte LSN si è sviluppato in un numero molto ridotto 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 c'è una limitata esperienza con il sovradosaggio di fluvastatina. Un trattamento specifico non è disponibile per sovradosaggio di fluvastatina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e devono essere istituite misure di supporto, come richiesto. Test di funzionalità epatica e i livelli sierici di CK devono essere monitorati.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA04

### Meccanismo d'azione

La fluvastatina, un agente ipocolesterolemizzante totalmente sintetico, è un inibitore competitivo dell'HMG-CoA reduttasi, che è responsabile della conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, un precursore degli steroli, tra cui il colesterolo. La fluvastatina esercita il suo principale effetto a livello epatico ed è principalmente un racemo dei due eritroenantiomeri, uno dei quali è responsabile dell'attività farmacologica. L'inibizione della biosintesi del colesterolo riduce i livelli di colesterolo negli epatociti, stimolando un aumento della sintesi dei recettori per le LDL con un conseguente incremento della captazione delle LDL stesse. Il risultato finale di questi meccanismi è la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo.

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.

### Efficacia e sicurezza clinica

In 12 studi controllati verso placebo condotti in pazienti con iperlipoproteinemia di Tipo IIa o IIb, Fluvastatina è stata somministrata da sola a 1.621 pazienti con dosaggi giornalieri di 20 mg, 40 mg e 80 mg (40 mg due volte al giorno) per almeno 6 settimane. Nell'analisi alla settimana 24, i dosaggi giornalieri 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 compresse a rilascio prolungato è stata somministrata a più di 800 pazienti nell'ambito di tre studi 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. Somministrata in singola dose giornaliera di 80 mg, fluvastatina compresse a rilascio prolungato 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) e studi controllati verso controllo attivo (fluvastatina compresse a rilascio prolungato)**

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

<sup>1</sup> Dati per fluvastatina capsule da 12 studi controllati verso placebo

<sup>2</sup> Dati per fluvastatina compresse a rilascio prolungato 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 del 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 della 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 stata somministrata fluvastatina capsule (da 20 mg/die a 40 mg due volte al giorno) o compresse a rilascio prolungato di fluvastatina 80 mg una volta al giorno, con un regime di titolazione della dose basato 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 per 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 al giorno (compressa a rilascio prolungato da 80 mg di fluvastatina) 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 prepuberi), 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 compresse 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) è stata titolata fino alla dose massima giornaliera di 80 mg. All'endpoint dello studio, dal 26 al 30% dei pazienti di entrambi gli studi aveva 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 compresse a rilascio prolungato, la velocità di assorbimento della fluvastatina è del 60% circa inferiore in confronto alle capsule, mentre il tempo di residenza medio della fluvastatina è aumentato di circa 4 ore. La velocità di assorbimento è ridotta in caso di assunzione a stomaco pieno.

### 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 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 e i composti che sono 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 in capsule, 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 di 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, compresi studi di *safety pharmacology*, genotossicità, tossicità a dosi ripetute, carcinogenicità e tossicità della riproduzione non indicano altri rischi per il paziente se non quelli previsti a causa del meccanismo d'azione farmacologico. Negli studi di tossicità sono state rilevate diverse alterazioni, comuni agli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Sulla base delle osservazioni cliniche, sono già raccomandati esami di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). L'ulteriore tossicità osservata nell'animale era non rilevante per l'uso nell'uomo o si manifestava a livelli di esposizione sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico. Malgrado le considerazioni teoriche sul ruolo del colesterolo sullo sviluppo embriofetale, gli studi nell'animale non hanno suggerito un potenziale embriotossico e teratogeno di fluvastatina

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
povidone  
cellulosa microcristallina  
idrossietil cellulosa  
mannitolo  
magnesio stearato

Film di rivestimento:  
ipromellosa 50  
macrogol 6000  
ferro ossido giallo (E172)  
titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni  
2 anni per Flacone in polietilene con essiccante e Flacone per Blister (OPA/Al/PVC/Al) in vetro

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**Blister:** tenere i blister nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

**Flaconi di vetro e di polietilene (HDPE):** tenere il flacone ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità e dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (OPA/Al/PVC/Al). Confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 e 490 compresse a rilascio prolungato.

Flacone in polietilene con essiccante e tappo di sicurezza (LDPE) con un anello tale da manifestare qualsiasi manomissione. Gli essiccanti sono contenitori di plastica HDPE riempiti con gel di silice attivato. Confezione da 250 compresse a rilascio prolungato.

Contenitore in vetro rotondo, marrone chiuso con un tappo (HDPE) con filettatura con sigillo.  
Gli essiccanti sono contenitori di plastica HDPE riempiti con gel di silice attivato.  
Confezioni da 28, 98, 100, 250 e 500 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.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20  
20124 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659013  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659025  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659037  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659049  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659052  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659064  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659076  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659088  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659090  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659102  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659114  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 490 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n.: 038659126  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 28 Compresse In Contenitore Di Vetro Ambrato - AIC n.:  
038659138  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 98 Compresse In Contenitore Di Vetro Ambrato - AIC n.:  
038659140  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Contenitore Di Vetro Ambrato - AIC n.:  
038659153  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 250 Compresse In Contenitore Di Vetro Ambrato - AIC n.:  
038659165  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 500 Compresse In Contenitore Di Vetro Ambrato - AIC n.:  
038659177  
"80 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 250 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n.: 038659189

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 febbraio 2009  
Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**