RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
FLUVASTATINA DOC Generici 80 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Principio attivo: fluvastatina (come fluvastatina sodica)

Una compressa a rilascio prolungato di FLUVASTATINA DOC Generici 80 mg contiene 84,48 mg di fluvastatina sodica pari a 80 mg di fluvastatina acido libero.

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 aggiunta alla dieta, dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia di tipo misto in adulti quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (come per es. esercizio fisico, riduzione di peso) non è adeguata.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia

Adulti
Dislipidemia
Prima di iniziare il trattamento con FLUVASTATINA DOC Generici, i pazienti devono seguire una dieta ipocolesterolemizzante standard che deve 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.
L'intervallo di dose raccomandato è 20-80 mg/die. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del C-LDL < 25%, può essere usata una dose iniziale di 20 mg alla sera. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del C-LDL ≥ 25%, la dose iniziale raccomandata è 40 mg alla sera. La dose giornaliera può essere sovratitolata a 80 mg, somministrata come dose singola (una compressa di FLUVASTATINA DOC Generici) in qualsiasi momento della giornata oppure 40 mg due volte al giorno (40 mg al mattino e 40 mg alla sera).

Il massimo effetto ipolipemizzante con la dose assunta è raggiunto entro 4 settimane. Aggiustamenti del dosaggio 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.

FLUVASTATINA DOC Generici è efficace in monoterapia. Quando FLUVASTATINA DOC Generici è utilizzata in associazione con colestiramina o altre resine, deve essere somministrata 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 DOC Generici in bambini e adolescenti di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il paziente deve seguire una dieta ipocolesterolemizzante standard e continuarla durante il trattamento.

La dose iniziale raccomandata è 20 mg di fluvastatina. Gli aggiustamenti del dosaggio devono essere effettuati ad intervalli di 6 settimane. Le dosi devono essere personalizzate a seconda dei livelli basali di C-LDL e del traguardo terapeutico raccomandato che si intende raggiungere. La massima dose giornaliera è 80 mg somministrata come fluvastatina 40 mg due volte al giorno oppure come una compressa di FLUVASTATINA DOC Generici 80 mg una volta al giorno.

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

Fluvastatina è stata studiata solo in bambini di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

Compromissione renale
Fluvastatina è eliminata dal fegato, con una frazione escreta nelle urine inferiore al 6% della dose somministrata. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a grave la farmacocinetica di fluvastatina rimane immodificata. Pertanto in questi pazienti non sono necessari aggiustamenti della dose, 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.

Compromissione epatica
Fluvastatina è controindicata in 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
In questa popolazione non sono necessari aggiustamenti posologici in funzione dell'età.

Modo di somministrazione
Le compresse di FLUVASTATINA DOC Generici possono essere assunte con o senza cibo e devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.

FLUVASTATINA DOC Generici 80 mg compresse a rilascio prolungato non è adatta ad iniziare il trattamento: a questo scopo, esistono appropriate forme farmaceutiche alternative o compresse di differente dosaggio (20 e 40 mg).

4.3 Controindicazioni
FLUVASTATINA DOC Generici è controindicata:
- in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- in 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
Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale e non-fatale con alcune statine, inclusa fluvastatina. Nonostante non sia stata determinata una relazione causale con il trattamento con fluvastatina, si deve raccomandare ai pazienti di riportare qualsiasi sintomo o segno potenziale di insufficienza epatica (ad es. nausea, vomito, perdita di appetito, ittero, alterazione della funzionalità cerebrale, facile sanguinamento o ecchimosi), e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.
Come per altri farmaci ipolipemizzanti, è raccomandata in tutti i pazienti l'esecuzione di prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento ed alla 12 settimana dall'inizio del trattamento o in caso di aumento del dosaggio ed in seguito periodicamente. Se si dovesse verificare un aumento dell'aspartato aminotransferasi o dell'alanina aminotransferasi, eccedente 3 volte il limite superiore al normale e persistente, la terapia deve essere sospesa. Molto raramente sono stati osservati casi di epatite, presumibilmente legati al farmaco, che si sono risolti con la sospensione del trattamento.

Si deve usare cautela quando FLUVASTATINA DOC Generici è somministrata a pazienti con storia di malattia epatica o che assumono quantità ragguardevoli di alcool.

Apparato muscolo-scheletrico
Raramente è stata riportata miopatia con fluvastatina. Sono stati riportati molto raramente miosite e rabdomiolisi. In pazienti con mialgia diffusa di origine non accertata, dolorabilità muscolare o debolezza muscolare, e/o marcato innalzamento dei valori di creatin chinasi (CK), si deve considerare la possibilità di miopatia, miosite o rabdomiolisi. I pazienti devono pertanto essere avvisati di segnalare immediatamente la comparsa di dolori muscolari non altrimenti spiegabili, dolorabilità muscolare o debolezza muscolare, specialmente se tali sintomi si accompagnano 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 creatinchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

FLUVASTATINA DOC Generici non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente il medico se avverte qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o indolenzimento muscolare.

La terapia con statine può essere reintrodotta 7 giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, qualora sia necessario un uso prolungato di acido fusidico sistemico, per esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di FLUVASTATINA DOC Generici e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi FLUVASTATINA DOC Generici deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Determinazione della creatin chinasi
Attualmente non c'è evidenza sulla necessità di monitorare routinariamente i livelli plasmatici totali di CK o di altri enzimi muscolari in pazienti asintomatici in trattamento con statine. In caso di necessità, la determinazione dei livelli di CK 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 statine, il medico deve prescrivere la fluvastatina con cautela in pazienti con fattori predisponenti la rabdomiolisi e le sue complicanze. I livelli di creatin chinasi devono essere determinati prima di iniziare il trattamento nelle seguenti situazioni:
- Compromissione renale.
- Ipotiroidismo.
- Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari.
- Precedente storia di tossicità muscolare legata a terapia con una statina o con fibrati.
- Abuso di alcool.
- Sepsi.
- Ipotensione.
- Esercizio muscolare eccessivo.
- 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 e si raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5x LSN), questi devono essere nuovamente determinati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati. Se i livelli basali di CK rimangono ancora significativamente elevati (>5x LSN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento
Se dovessero verificarsi sintomi muscolari come dolore, debolezza o crampi nei pazienti in trattamento con fluvastatina, bisogna determinare i valori di CK. Se i valori trovati sono significativamente elevati (>5xLSN), il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi muscolari sono gravi e causano un disagio giornaliero, si deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento anche se i livelli di CK sono ≤5xLSN.

Se i sintomi muscolari dovessero risolversi ed i livelli di CK ritornare nella norma, si può valutare l'opportunità di riprendere nuovamente il trattamento con fluvastatina o un'altra statina al dosaggio più basso e sotto stretto monitoraggio.

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 con altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Sono stati riportati casi isolati di miopatia nel corso della commercializzazione di fluvastatina quando somministrata in associazione con ciclosporina o colchicina.
FLUVASTATINA DOC Generici deve essere utilizzata con cautela in pazienti in trattamento concomitante con tali medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Polmonite interstiziale
Con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine, sono stati riportati casi eccezionali di polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato generale di salute (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una polmonite interstiziale, la terapia con la statina 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>30kg/m^2, 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 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 della fluvastatina in pazienti con una patologia molto rara 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 bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato o niacina (acido nicotinico) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla biodisponibilità della fluvastatina o dell'altro agente ipolipemizzante. Poiché si è osservato un aumentato rischio di miopatia e/o rabdomiolisi in pazienti in trattamento con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi in associazione a una qualsiasi di queste molecole, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante deve essere valutato attentamente e queste associazioni devono essere utilizzate solo con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) non è ancora noto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei 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.

Colchicina
Con la somministrazione concomitante di colchicina sono stati riportati in casi isolati miotossicità, compresi dolore e debolezza muscolare, e rabdomiolisi. Il beneficio e il rischio del trattamento concomitante deve essere valutato attentamente e queste associazioni devono essere utilizzate solo con cautela (vedere 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 in pazienti in terapia stabilizzata con ciclosporina. I risultati ottenuti da un altro studio clinico in cui fluvastatina (80 mg di fluvastatina) veniva somministrata a pazienti sottoposti a trapianto di rene in terapia stabile con ciclosporina, dimostrano che l'esposizione a fluvastatina (AUC) e la concentrazione massima (C_{max}) venivano aumentate di 2 volte rispetto ai valori ottenuti su soggetti sani. Sebbene questi aumenti dei livelli di fluvastatina non fossero clinicamente significativi, si raccomanda cautela nell'utilizzo di tale associazione. Quando associata a ciclosporina, la dose iniziale e di mantenimento di fluvastatina deve essere la più bassa possibile.

Fluvastatina (sia 40 mg che 80 mg) non ha avuto alcun effetto sulla biodisponibilità della ciclosporina in caso di somministrazione concomitante.

Warfarin e altri derivati cumarinici
Nei volontari sani, la somministrazione di fluvastatina e di warfarin (dose singola) non ha influenzato negativamente i livelli plasmatici di warfarin ed il tempo di protrombina, in confronto alla somministrazione di warfarin da solo.
Tuttavia, sono stati riportati molto raramente casi isolati di episodi di sanguinamento e/o incrementi del tempo di protrombina, in pazienti in trattamento contemporaneo con fluvastatina e warfarin o altri derivati cumarinici. Nei pazienti in trattamento con warfarin o altri derivati cumarinici, si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina quando si inizia, si interrompe il trattamento con fluvastatina o quando se ne varia il dosaggio.

Rifampicina
La somministrazione di fluvastatina a volontari sani, pretrattati con rifampicina (rifampin), ha comportato una riduzione della biodisponibilità della fluvastatina di circa il 50%. Sebbene attualmente non esistano evidenze cliniche che supportino un'alterazione dell'efficacia ipolipemizzante della fluvastatina nei pazienti sottoposti a terapia protratta con rifampicina (per es. nella terapia della tubercolosi) può essere giustificato un adeguato aggiustamento della dose di fluvastatina, per assicurare una soddisfacente riduzione dei livelli lipidici.

Antidiabetici orali
Per i pazienti in terapia con sulfaniluree per via orale (glibenclamide (gliburide), tolbutamide) per il trattamento del diabete mellito (tipo 2) non insulino-dipendente (NIDDM), l'aggiunta di fluvastatina non ha indotto variazioni clinicamente

significative del controllo glicemico. In pazienti con NIDDM trattati con 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 al giorno) ha aumentato la C_{max} media e l'AUC della fluvastatina rispettivamente del 44% e del 51%. In questo studio non si sono verificate modifiche dei livelli di glucosio, insulina e C-peptide. Tuttavia i pazienti in terapia concomitante con glibenclamide (gliburide) e fluvastatina devono continuare ad essere adeguatamente monitorati quando la dose di fluvastatina viene aumentata a 80 mg al giorno.

Sequestranti degli acidi biliari
La fluvastatina deve essere assunta almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina (per es. colestiramina) per evitare un'interazione significativa dovuta al legame del farmaco con la resina.

Fluconazolo
La somministrazione di fluvastatina a volontari sani pretrattati con fluconazolo (inibitore del CYP 2C9) ha comportato un aumento dell'esposizione a fluvastatina e della concentrazione di picco di fluvastatina di circa l'84% e del 44%. Sebbene non vi siano evidenze cliniche che il profilo di sicurezza di fluvastatina sia stato alterato in pazienti pretrattati con fluconazolo per 4 giorni, si deve prestare cautela quando fluvastatina viene somministrata in associazione con fluconazolo.

Antagonisti dei recettori H2 per l'istamina ed inibitori della pompa protonica
L'assunzione concomitante di fluvastatina e cimetidina, ranitidina o omeprazolo comporta un aumento della biodisponibilità della fluvastatina, che tuttavia non è di rilevanza clinica.

Fenitoina
L'entità complessiva delle variazioni dei valori farmacocinetici della fenitoina durante la somministrazione contemporanea con fluvastatina è relativamente modesta e clinicamente non significativa. Di conseguenza è sufficiente il monitoraggio routinario dei livelli plasmatici di fenitoina durante la somministrazione contemporanea con fluvastatina.

Farmaci cardiovascolari
Quando la fluvastatina è somministrata in concomitanza con propranololo, digossina, losartan o amlodipina non si verificano interazioni farmacocinetiche clinicamente significative. In base ai dati di farmacocinetica non sono richiesti controlli o aggiustamenti della dose quando la fluvastatina è somministrata contemporaneamente a questi farmaci.

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

Succo di pompelmo
In base all'assenza di interazioni di fluvastatina con altri substrati del CYP 3A4, 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 fare uso di un contraccettivo efficace durante l'assunzione di fluvastatina.
Qualora, nel corso della terapia con FLUVASTATINA DOC Generici, venga accertato uno stato di gravidanza, la terapia deve essere interrotta.

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

Poiché gli inibitori della HMG-CoA reduttasi diminuiscono 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 DOC Generici 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 umano. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di fluvastatina su neonati/bambini.

FLUVASTATINA DOC Generici 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 effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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 (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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 al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro Molto raro	Reazioni di ipersensibilità (rash, orticaria) Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune Molto raro Non nota	Cefalea Parestesia, disestesia, ipoestesia anche note per essere associate a sottostanti disordini lipidici Miastenia gravis
Patologie dell'occhio	Non nota	Miastenia oculare
Patologie vascolari	Molto raro	Vasculite
Patologie gastrointestinali	Comune Molto raro Non nota	Nausea, dolore addominale, dispepsia Pancreatite 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 Molto raro Non nota	Mialgia, debolezza muscolare, miopatia Rabdomiolisi, sindrome lupus–simile, miosite Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota*	Disfunzione erettile
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento delle transaminasi ematiche

***** 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, compresi insonnia e incubi
- Perdita della memoria
- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di polmonite interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/L, BMI>30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

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 nello 0,2% con fluvastatina 20 mg/die, tra 1,5% e 1,8% con fluvastatina 40 mg/die, nell'1,9% con fluvastatina compresse 80 mg/die e tra 2,7% e 4,9% con fluvastatina 40 mg due volte al giorno. La maggioranza dei pazienti con queste evidenze biochimiche anormali era asintomatica. Marcati incrementi dei livelli di CK a più di 5x 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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio
Ad oggi c'è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di fluvastatina. Non esiste uno specifico trattamento per il sovradosaggio di FLUVASTATINA DOC Generici. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite le misure necessarie di supporto. Devono essere monitorati i test di funzionalità epatica e i livelli sierici di CK.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: inibitori della 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, la 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 80 mg 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, la 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 rigide) e studi controllati verso attivo (fluvastatina compresse a rilascio prolungato)

	C-totale		**TG**		**C-LDL**		**Apo B**		**C-HDL**	
Dosaggio	**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 80 mg compresse a rilascio prolungato 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 coronaria 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 coronaria che erano già stati sottoposti con successo ad un primo intervento coronario 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 - 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 e fluvastatina 80 mg 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 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 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 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 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 comprese 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 comprese 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, la velocità di assorbimento della fluvastatina è del 60% circa inferiore in confronto ai dosaggi da 20 mg e 40 mg, 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) 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 ± 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 ± 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

Rivestimento con film:
Ipromellosa 50
Macrogol 6000
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
OPA/Alu/PVC-Alu blister:
Confezioni: 14 e 28 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
DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40 – 20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
038580015 - 80 mg compresse a rilascio prolungato - 14 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al
038580027 - 80 mg compresse a rilascio prolungato - 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Marzo 2009
Data del rinnovo più recente: Giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Dicembre 2023