

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluvastatin Arena 80 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 80 mg fluvastatină sub formă de fluvastatină sodică 84,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită, biconvexe, de culoare galben-închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dislipidemie

Tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, atunci când răspunsul la regim și alte tratamente nefarmaceutice (de exemplu, exerciții fizice, scădere în greutate) este inadecvat.

Prevenirea secundară a bolii cardiace coronariene

Prevenirea secundară a evenimentelor cardiace adverse majore la adulți cu boală cardiacă coronariană, după intervenții coronariene percutanate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Dislipidemie

Înainte de începerea tratamentului cu Fluvastatin Arena 80 mg, pacienții trebuie să treacă la regimul standard de reducere a colesterolului, care trebuie continuat și în timpul tratamentului.

Dozele de inițiere și întreținere trebuie individualizate în funcție de valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatiche ale LDL-C și de obiectivul țintă al tratamentului.

Efectul maxim de reducere a lipidemiei cu doza administrată este atins în decurs de 4 săptămâni. Ajustările dozei trebuie efectuate la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Prevenirea secundară a bolii cardiace coronariene

La pacienții cu boală cardiacă coronariană, după intervenții coronariene percutanate, doza zilnică adecvată este de 80 mg.

Fluvastatin Arena 80 mg este eficace când este administrat în monoterapie. Când Fluvastatin Arena 80 mg este utilizat în asociere cu colestiramină sau alte rășini, acesta trebuie administrat la cel puțin 4 ore de la administrarea rășinii, pentru a evita interacțiunea semnificativă cauzată de legarea medicamentului de rășină. În cazurile în care administrarea concomitentă a unui fibrat sau a niacinei este necesară, trebuie avute în vedere beneficiul și riscul tratamentului concomitent (pentru utilizarea fibraților sau niacinei, vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Fluvastatin Arena 80 mg este eliminat prin ficat, mai puțin de 6% din doza administrată fiind excretată prin urină. Farmacocinetica fluvastatinei rămâne nemodificată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Ca urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la acești pacienți; totuși, din cauza experienței limitate cu doze > 40 mg pe zi în cazul insuficienței renale severe (ClCr <0,5 ml/sec sau 30 ml/min), inițierea tratamentului cu aceste doze trebuie efectuată cu precauție.

Insuficiență hepatică

Fluvastatin Arena 80 mg este contraindicat la pacienți cu boală hepatică activă sau la cei care prezintă creșteri persistente sau inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la această grupă specială de pacienți.

Mod de administrare

Fluvastatin Arena 80 mg poate fi administrat cu sau fără alimente și trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fluvastatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții cu boli hepatice active sau la cei care prezintă creșteri persistente sau inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

În timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică letală și non-letală la administrarea unor statine, inclusiv Fluvastatin Arena 80 mg. Deși nu a fost stabilită o reacție cauzală cu tratamentul cu Fluvastatin Arena 80 mg, pacienților trebuie să li se recomande să raporteze orice posibile simptome sau semne de insuficiență hepatică (de exemplu, greață, vărsături, pierderea apetitului alimentar, icter, funcții afectate ale creierului, învinețire sau sângerare rapidă) și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Ca și în cazul altor medicamente cu efect de reducere a lipidemiei, la toți pacienții se recomandă evaluarea funcției hepatice înainte de începerea tratamentului, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului sau după creșterea dozelor și, ulterior, periodic. Dacă creșterea aspartat aminotransferazei sau alanin aminotransferazei depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale și această creștere este persistentă, terapia trebuie întreruptă.

În cazuri foarte rare, s-a observat apariția hepatitei, relaționată posibil cu administrarea medicamentului, care s-a remis după întreruperea tratamentului.

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează Fluvastatin Arena 80 mg la pacienți cu antecedente de boli hepatice sau consum exagerat de alcool etilic.

Mușchi scheletici

S-a raportat rar miopatie la administrarea de fluvastatină. Foarte rar, s-au raportat miozită și rabdomioliză. La pacienții cu mialgii difuze inexplicabile, sensibilitate sau slăbiciune musculară și/sau creștere marcată a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale creatinkinazei (CK), trebuie luată în considerare apariția miopatiei, miozitei sau rabdomiolizei. Ca urmare, pacienții trebuie avertizați să raporteze prompt dacă prezintă dureri musculare inexplicabile, sensibilitate sau slăbiciune musculară, mai ales dacă acestea sunt însoțite de stare generală de rău sau febră.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Interacțiunea cu acidul fusidic

Fluvastatin Arena 80 mg nu trebuie administrat concomitent cu formule sistemice de acid fusidic sau la mai puțin de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic.

Au existat raportări privind apariția rabdomiolizei (inclusiv unele decese) la pacienții la care s-a administrat acid fusidic în asociere cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientului trebuie să i se recomande să solicite asistență medicală imediat dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau molicie musculară.

Terapia cu statine poate fi reintrodusă la șapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În cazuri excepționale în care este necesară administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic, de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Fluvastatin Arena 80 mg și acidului fusidic trebuie stabilită de la caz la caz și sub atență supraveghere medicală.

Măsurarea concentrațiilor plasmaticice ale creatinkinazei

În prezent, la pacienții asimptomatici cărora li se administrează statine nu există dovezi care să ateste necesitatea monitorizării de rutină a concentrațiilor plasmaticice totale ale CK sau a valorilor serice ale altor enzime caracteristice mușchilor. Dacă CK trebuie măsurată, măsurătoarea nu trebuie efectuată după exerciții fizice solicitante sau în prezența oricărei cauze alternative plauzibile pentru creșterea CK, acest lucru făcând dificilă interpretarea rezultatelor.

Înainte de tratament

Ca și în cazul altor statine, medicii trebuie să recomande cu precauție fluvastatină la pacienți care prezintă factori predispozanți pentru rabdomioliză și complicațiile acesteia. Concentrațiile plasmaticice ale creatinkinazei trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu fluvastatină în următoarele situații:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară determinată de administrarea unei statine sau a fibraților
- abuz de alcool
- septicemie
- hipotensiune
- efort muscular excesiv
- intervenții chirurgicale majore
- tulburări metabolice, endocrine sau electrolitice severe
- la vârstnici (cu vârsta > 70 ani), trebuie luată în considerare necesitatea unei astfel de măsurători, în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză.

În astfel de situații, trebuie avut în vedere riscul tratamentului, în raport cu beneficiul posibil, fiind recomandată monitorizarea clinică. În cazul în care concentrațiile plasmaticice ale CK sunt crescute semnificativ comparativ cu valoarea inițială (> 5x LSVN), valorile trebuie remăsurate în decursul următoarelor 5 până la 7 zile, pentru a confirma rezultatele. În cazul în care concentrațiile plasmaticice ale CK sunt în continuare semnificativ crescute comparativ cu valoarea inițială (> 5x LSVN), tratamentul nu trebuie început.

În timpul tratamentului

Dacă la pacienții cărora li se administrează fluvastatină apar simptome musculare, cum sunt dureri, slăbiciune sau crampe, trebuie măsurate concentrațiile plasmaticice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă se descoperă că aceste concentrații plasmaticice sunt semnificativ crescute ($> 5x$ LSVN).

Dacă simptomele musculare sunt severe și cauzează disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK sunt $\leq 5x$ LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Dacă simptomele dispar, iar concentrațiile plasmaticice ale CK revin la normal, poate fi avută în vedere reintroducerea fluvastatinei sau a altei statine, la cea mai mică doză și sub monitorizare atentă.

Riscul apariției miopatiei a fost raportat la pacienți cărora li se administrează medicamente imunosupresoare (incluzând ciclosporină), fibrați, acid nicotinic sau eritromicină, împreună cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri izolate de miopatie în cazul administrării concomitente de fluvastatină cu ciclosporină și fluvastatină cu colchicine.

Fluvastatin Arena 80 mg trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent astfel de medicamente (vezi pct. 4.5).

Boală pulmonară interstițială

S-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la administrarea unora dintre statine, mai ales în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.8). Caracteristicile acestora pot include dispnee, tuse nereproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, pierdere în greutate și febră). Dacă la un pacient se stabilește diagnosticul prezumtiv de boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabetul zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie, cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Totuși, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemieii, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic, în acord cu ghidurile naționale.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

La pacienții cu vârsta < 18 ani, nu au fost studiate eficacitatea și siguranța tratamentului pe perioade mai mari de doi ani. Nu sunt disponibile date privind maturizarea fizică, intelectuală și sexuală pe o perioadă prelungită de tratament. Nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a terapiei cu Fluvastatin Arena 80 mg în copilărie cu privire la reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă. (vezi pct. 5.1).

Fluvastatina a fost investigată numai la copiii cu vârsta de 9 ani și peste, cu hipercolesterolemie heterozigotă familială (pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1). În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 9 ani și 12 ani, deoarece experiența este foarte limitată la această grupă de vârstă, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile potențiale înainte de începerea tratamentului.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Nu sunt disponibile date pentru utilizarea fluvastatinei la pacienți cu afecțiunea foarte rară de hipercolesterolemie familială homozigotă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fibrați și niacină

Administrarea concomitentă de fluvastatină cu bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat sau niacină (acid nicotinic) nu are niciun efect clinic relevant asupra biodisponibilității fluvastatinei sau asupra altor

medicamente cu efect de reducere a lipidemiei. Deoarece s-a observat un risc crescut de miopatie și/sau rabdomioliză la pacienții cărora li se administrează inhibitori de HMG-CoA reductază împreună cu oricare dintre aceste substanțe, beneficiul și riscul tratamentului concomitent trebuie evaluate cu atenție și aceste asocieri trebuie utilizate numai cu precauție (vezi pct. 4.4).

Colchicine

S-a raportat miototoxicitate, incluzând durere și slăbiciune musculară și rabdomioliză, în cazuri izolate, la administrarea concomitentă cu colchicine. Beneficiul și riscul tratamentului concomitent trebuie evaluate cu atenție, iar aceste asocieri trebuie utilizate numai cu precauție (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Studiile efectuate la pacienții cu transplant renal indică faptul că biodisponibilitatea fluvastatinei (până la 40 mg pe zi) nu crește până la un nivel clinic semnificativ la pacienții la care se administrează scheme terapeutice stabilite care conțin ciclosporină.

Rezultatele unui alt studiu în care Fluvastatin Arena 80 mg comprimate (fluvastatină 80 mg) a fost administrat la pacienții cu transplant renal la care se administrează scheme terapeutice stabilite care conțin ciclosporină au arătat că expunerea la fluvastatină (ASC) și concentrația maximă (C_{max}) s-au dublat, comparativ cu datele din literatura de specialitate obținute la subiecți sănătoși.

Deși aceste creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de fluvastatină nu au fost clinic semnificative, această asociere trebuie administrată cu precauție.

Dozele de inițiere și de întreținere trebuie să fie cât mai mici posibil, în cazul administrării în asociere cu ciclosporină.

Fluvastatin Arena 80 mg nu au niciun efect asupra biodisponibilității ciclosporinei, atunci când sunt administrate concomitent cu aceasta.

Warfarină și alte derivate cumarinice

La voluntarii sănătoși, utilizarea de fluvastatină și warfarină (doză unică) nu a influențat în mod negativ concentrațiile plasmatice ale warfarinei și timpii de protrombină, comparativ cu administrarea de warfarină în monoterapie.

Totuși, au fost raportate foarte rar cazuri izolate de sângerări și/sau creștere a timpilor de protrombină la pacienți tratați cu fluvastatină cărora li s-au administrat concomitent warfarină sau alte derivate cumarinice. La pacienți cărora li se administrează warfarină sau alte derivate cumarinice, se recomandă ca timpii de protrombină să fie monitorizați atunci când tratamentul cu fluvastatină este început, întrerupt sau când se efectuează modificări ale dozei.

Rifampicină

Administrarea fluvastatinei la voluntari sănătoși tratați în prealabil cu rifampicină (rifampină) a determinat reducerea biodisponibilității fluvastatinei cu aproximativ 50%. Deși, în prezent, nu există dovezi clinice care să ateste că eficacitatea fluvastatinei asupra reducerii lipidemiei este modificată, la pacienții cărora li se administrează terapie de lungă durată cu rifampicină (de exemplu, tratamentul tuberculozei) poate fi necesară ajustarea adecvată a dozei de fluvastatină, pentru a asigura reducerea satisfăcătoare a lipidemiei.

Medicamente antidiabetice cu administrare orală

La pacienții cărora li se administrează sulfoniluree orale [glibenclamidă (gliburidă), tolbutamidă] pentru tratamentul diabetului zaharat non-insulinodependent (tip 2) (DZNI), adăugarea fluvastatinei nu determină modificări clinic semnificative ale controlului glicemiei. La pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent tratați cu glibenclamidă (n=32), administrarea de fluvastatină (40 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile) a crescut valorile medii ale C_{max}, ASC, și t_{1/2} ale glibenclamidei cu aproximativ 50%, 69%, respectiv 121%. Glibenclamida (5 până la 20 mg zilnic) a crescut C_{max} medie și ASC ale fluvastatinei cu 44%, respectiv 51%. În cadrul acestui studiu, nu au existat modificări ale glicemiei, concentrațiilor plasmatice ale insulinei și C-peptidei.

Totuși, pacienții cărora li se administrează concomitent glibenclamidă (gliburidă) și fluvastatină trebuie să fie monitorizați adecvat în continuare, atunci când doza de fluvastatină este mărită până la 80 mg pe zi.

Chelatori ai acidului biliar

Fluvastatina trebuie administrată cu cel puțin 4 ore după administrarea rășinii (de exemplu colestiramină), pentru a evita interacțiunea semnificativă cauzată de legarea medicamentului de rășină.

Fluconazol

Administrarea fluvastatinei la voluntari sănătoși tratați în prealabil cu fluconazol (inhibitor CYP 2C9) a determinat o creștere a expunerii și concentrației maxime a fluvastatinei cu aproximativ 84%, respectiv 44%. Deși nu au existat dovezi clinice conform cărora profilul de siguranță al fluvastatinei a fost modificat la pacienții tratați în prealabil cu fluconazol timp de 4 zile, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a fluvastatinei cu fluconazol.

Antagoniști ai receptorilor histaminici H2 și inhibitori ai pompei de protoni

Administrarea concomitentă de fluvastatină cu cimetidină, ranitidină sau omeprazol duce la o creștere a biodisponibilității fluvastatinei, care, totuși, nu are relevanță clinică.

Fenitoină

Modificările generale ale farmacocineticii fenitoiniei în timpul administrării concomitente cu fluvastatina sunt relativ mici și clinic ne semnificative. Astfel, în timpul administrării concomitente cu fluvastatină, este suficientă monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale fenitoiniei.

Medicamente cardiovasculare

Nu au loc interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative atunci când fluvastatina este administrată concomitent cu propranolol, digoxină, losartan, clopidogrel sau amlodipină.

Pe baza datelor farmacocinetice, nu sunt necesare monitorizare sau ajustări ale dozelor, atunci când fluvastatina este administrată concomitent cu aceste medicamente.

Itraconazol și eritromicină

Administrarea concomitentă de fluvastatină cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4, itraconazol și eritromicină, are efecte minime asupra biodisponibilității fluvastatinei.

Dată fiind implicarea minimă a acestei enzime în metabolizarea fluvastatinei, se anticipează că este improbabil ca alți inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ciclosporină) să influențeze biodisponibilitatea fluvastatinei.

Acid fusidic

Riscul apariției miopatiei, inclusiv a rabdmiolizei, poate fi crescut de administrarea concomitentă a acidului fusidic sistemic împreună cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic sau farmacocinetic sau ambele) este necunoscut.

Au existat raportări privind apariția rabdmiolizei (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-a administrat această combinație.

Dacă tratamentul cu acid fusidic sistemic este absolut necesar, tratamentul cu Fluvastatin Arena 80 mg trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Suc de grapefruit

Pe baza lipsei interacțiunii fluvastatinei cu alte substraturi CYP3A4, nu se așteaptă ca fluvastatina să interacționeze cu sucul de grapefruit.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze contraceptive eficiente.

Dacă pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu Fluvastatin Arena 80 mg, tratamentul trebuie întrerupt.

Sarcina

Există date insuficiente privind utilizarea fluvastatinei în timpul sarcinii.

Deoarece inhibitorii HMG-CoA reductazei reduc sinteza colesterolului și, posibil, a altor substanțe active biologic derivate din colesterol, aceștia pot avea efecte nocive asupra fătului când sunt administrați la gravide. Ca urmare, Fluvastatin Arena 80 mg este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Pe baza datelor preclinice, se așteaptă ca fluvastatina să fie excretată în laptele matern. Nu există informații suficiente privind efectele fluvastatinei asupra nou-născuților/sugarilor.

Fluvastatin Arena 80 mg este contraindicat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale nu s-au observat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt simptome gastro-intestinale ușoare, insomnie și cefalee.

Reacțiile adverse la medicament (Tabelul 1) sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe organe, sisteme și aparate și clasificate în funcție de frecvență, în primul rând cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În plus, pentru fiecare reacție adversă este menționată categoria corespunzătoare de frecvență (CIOMS III), folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1,000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând reacții cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse la medicament

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Foarte rare:	Trombocitopenie.
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Rare	Reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate tranzitorii, urticarie)
Foarte rare:	Reacție anafilactică
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	Insomnie.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	Cefalee.
Foarte rare:	Parestezie, disestezie, hipoestezie, cunoscută și ca fiind asociată cu tulburări de hiperlipidemie preexistente.
<i>Tulburări vasculare</i>	
Foarte rare:	Vasculită.
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente:	Greață, durere abdominală, dispepsie.
Foarte rare:	Pancreatită.
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	

Foarte rare:	Hepatiță.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte rare:	Angioedem, edem facial, alte reacții cutanate (de exemplu eczemă, dermatită, exantem bulos).
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Rare:	Mialgie, slăbiciune musculară, miopatie.
Foarte rare:	Rabdomioliză, sindrom de tip lupus eritematos, miozită.
Cu frecvență necunoscută:	Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânelui</i>	
Cu frecvență necunoscută*:	Disfuncție erectilă
<i>Investigații diagnostice:</i>	
Frecvente:	Valori crescute ale creatinfosfokinazei, valori crescute ale transaminazelor

* Pe baza experienței cu Fluvastatin Arena 80 mg de după punerea pe piață, prin intermediul raportărilor spontane și al cazurilor menționate în literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este posibil să estimăm cu certitudine frecvența acestora, care este, prin urmare, clasificată drept necunoscută.

S-au raportat următoarele evenimente adverse la administrarea unora dintre statine:

- Tulburări ale somnului, incluzând insomnie și coșmaruri
- Pierdere a memoriei
- Disfuncție sexuală
- Depresie
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.4)
- Diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, antecedente de hipertensiune arterială).
- Tendinopatie, uneori complicată cu ruptură de tendon.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Profilul de siguranță al fluvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, evaluat la 114 pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 până la 17 ani, tratați în cadrul a două studii clinice deschise, fără comparator, a fost similar celui observat la adulți.

În ambele studii clinice, nu s-a observat niciun efect asupra creșterii și maturizării sexuale. Capacitatea studiilor de a detecta orice efect al tratamentului în această zonă a fost, totuși, redusă.

Date de laborator

Anomaliile biochimice ale funcției hepatice au fost asociate cu inhibitorii de HMG-CoA reductază și alte medicamente cu efect de reducere a lipidemiei. Pe baza analizelor globale ale studiilor clinice, creșteri confirmate ale valorilor serice ale alanin- aminotransferazei sau aspartat- aminotranferazei, de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, au apărut la 0,2% dintre pacienții tratați cu fluvastatină capsule 20 mg pe zi, la 1,5% până la 1,8% dintre cei tratați cu fluvastatină capsule 40 mg pe zi, la 1,9% dintre cei la care s-a administrat fluvastatin comprimate 80 mg pe zi și la 2,7% până la 4,9% dintre cei care utilizau fluvastatin

capsule 40 mg de două ori pe zi. Majoritatea pacienților care prezintă aceste valori biochimice anormale a fost asimptomatică.

Creșteri marcate ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK, de peste 5x LSVN, au apărut la un număr foarte mic de pacienți (0,3 până la 1,0%).

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a

Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, experiența privind supradozajul cu fluvastatină este limitată. Nu este disponibil tratament specific pentru supradozajul cu fluvastatină.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale, după cum este necesar.

Trebuie monitorizate testele funcției hepatice și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA04

Fluvastatina, un medicament obținut prin sinteză, cu efect de reducere a colesterolemiei, este un inhibitor competitiv al HMG-CoA reductazei, care realizează conversia HMG-CoA la mevalonat, un precursor al sterolilor, incluzând colesterolul. Fluvastatina își exercită efectul principal mai ales la nivelul ficatului și este, în principal, un racemat al celor doi eritro-enantiomeri, dintre care numai unul are acțiune farmacologică. Inhibarea biosintezei colesterolului reduce colesterolul din celulele hepatice, ceea ce stimulează sinteza de receptori pentru LDL și, ca urmare, determină intensificarea captării de particule LDL.

Rezultatul final al acestor mecanisme este o reducere a concentrației plasmatice de colesterol.

Fluvastatină reduce valorile concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL-C, Apo B și trigliceridelor și crește concentrația plasmatică a HDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă.

În cadrul Studiului privind lipoproteinele și ateroscleroza coronariană (LCAS), efectul fluvastatinei asupra aterosclerozei coronariene a fost evaluat prin angiografie coronariană cantitativă la pacienți bărbați și femei (cu vârsta cuprinsă între 35 și 75 de ani) cu afecțiuni ale arterei coronariene și valori inițiale ale LDL-C de 3,0 până la 4,9 mmol/l (115 până la 190 mg/dl). În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat clinic, la 429 pacienți s-a administrat fie fluvastatină 40 mg pe zi, fie placebo.

Angiogramele coronariene cantitative au fost evaluate la momentul inițial și după 2,5 ani de tratament și au fost evaluabile la 340 din 429 pacienți. Tratamentul cu fluvastatină a încetinit progresia leziunilor de ateroscleroză coronariană cu 0,072 mm (interval de încredere 95% pentru diferența de tratament de la -0,1222 la -0,022 mm) în decurs de 2,5 ani, conform măsurătorii modificării diametrului minim al lumenului (fluvastatină -0,028 mm comparativ cu placebo -0,100 mm). Nu s-a demonstrat nicio corelație directă între descoperirile angiografice și riscul de evenimente cardiovasculare.

În Studiul pentru prevenire și intervenție (LIPS), efectul fluvastatinei asupra evenimentelor cardiace adverse majore (ECAM; adică deces din cauze cardiace, infarct miocardic non-letal și revascularizare coronariană) a

fost evaluat la pacienți cu boală cardiacă coronariană la care s-au efectuat anterior intervenții coronariene percutanate reușite. Studiul a inclus pacienți bărbați și femei (cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 ani), valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total variind de la 3,5 până la 7,0 mmol/l (135 până la 270 mg/dl).

În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat clinic, fluvastatina (n=844), administrată în doză de 80 mg zilnic, în decurs de 4 ani, a redus semnificativ riscul primelor ECAM cu 22% (p=0,013), comparativ cu placebo (n=833). Criteriul final de evaluare principal cu privire la ECAM a fost atins la 21,4% dintre pacienții tratați cu fluvastatină, comparativ cu 26,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (diferență risc absolut: 5,2%; ÎI 95%: 1,1 până la 9,3). Aceste efecte benefice au fost cu adevărat remarcabile la pacienții cu diabet zaharat și pacienții cu boală multivasculară.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Au fost evaluate eficacitatea și siguranța fluvastatin și fluvastatin în formulare cu eliberare prelungită la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă în cadrul a 2 studii deschise, necontrolate clinic, cu durata de 2 ani. 114 pacienți (66 băieți și 48 fete) au fost tratați cu fluvastatină administrată fie sub formă de Lescol capsule (20 mg pe zi până la 40 mg de două ori pe zi), fie fluvastatin 80 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, utilizând schema terapeutică de stabilire treptată a dozelor în funcție de răspunsul LDL-C.

Primul studiu a inclus 29 băieți, cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 ani, cu o valoare a LDL-C > a 90-a percentilă pentru vârstă și un părinte cu hipercolesterolemie primară și cu antecedente fie de boală cardiacă ischemică precoce, fie de xantom localizat la tendoane. Valoarea inițială medie a LDL-C a fost de 226 mg/dl, echivalent cu 5,8 mmol/l (interval: 137-354 mg/dl, echivalent cu 3,6-9,2 mmol/l).

Toți pacienții au început tratamentul cu fluvastatin capsule, 20 mg zilnic, cu ajustări ale dozei la intervale de 6 săptămâni, până la 40 mg zilnic, apoi 80 mg zilnic (40 mg de două ori pe zi), pentru atinge o valoare-țintă a LDL-C de 96,7 până la 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l până la 3,2 mmol/l).

Al doilea studiu a inclus 85 pacienți băieți și fete, cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, cu o valoare a LDL-C > 190 mg/dl (echivalent cu 4,9 mmol/l) sau o valoare a LDL-C > 160 mg/dl (echivalent cu 4,1 mmol/l) și unul sau mai mulți factori de risc pentru boală cardiacă coronariană sau o valoare a LDL-C > 160 mg/dl (echivalent cu 4,1 mmol/l) și un defect demonstrat la nivelul receptorilor LDL.

Valoarea inițială medie a LDL-C a fost de 225 mg/dl, echivalent cu 5,8 mmol/l (interval:148-343 mg/dl, echivalent cu 3,8-8,9 mmol/l). Toți pacienții au început tratamentul cu fluvastatin capsule, 20 mg zilnic, cu ajustări ale dozei la intervale de 6 săptămâni, până la 40 mg zilnic, apoi 80 mg zilnic (fluvastatin 80 mg comprimate cu eliberare prelungită) pentru atinge o valoare-țintă a LDL-C de < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

70 dintre pacienți au fost puberi (12-14 ani) sau postpuberi (14-16 ani) (n=69, evaluat pentru eficacitate).

În primul studiu (la băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 ani), fluvastatin administrat în doze zilnice de 20 până la 80 mg a redus concentrațiile plasmatice ale colesterolului total și LDL-C cu 21%, respectiv 27%. Valoarea inițială medie a LDL-C a fost de 161 mg/dl, echivalent cu 4,2 mmol/l (interval: 74-336 mg/dl, echivalent cu 1,9-8,7 mmol/l). În al doilea studiu (la băieți și fete puberi sau postpuberi), fluvastatin administrat în doze zilnice de 20 până la 80 mg a redus concentrațiile plasmatice ale colesterolului total și LDL-C cu 22%, respectiv 28%.

Valoarea medie atinsă a LDL-C a fost de 159 mg/dl, echivalent cu 4,1 mmol/l (interval: 90-295 mg/dl, echivalent cu 2,3-7,6 mmol/l).

La majoritatea pacienților din ambele studii (la 83% din primul studiu și la 89% din al doilea studiu) le-a fost mărită treptat doza, până la doza maximă zilnică de 80 mg. Din punct de vedere al criteriilor de evaluare finale ale studiilor, 26 până la 30% dintre pacienți din ambele studii au atins valoarea țintă a LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La voluntari, după administrare orală a unei soluții, în condiții de repaus alimentar, fluvastatina este absorbită rapid și complet (98%). După administrarea orală a fluvastatinei în formulare cu eliberare prelungită, și în comparație cu administrarea de fluvastatină sub formă de capsule, viteza de absorbție a fluvastatinei este cu aproximativ 60% mai mică, în timp ce timpul mediu în care fluvastatina a rămas la nivelul tractului gastrointestinal a crescut cu aproximativ 4 ore. În prezența alimentelor, substanța este absorbită cu o viteză mică.

Distribuție

Fluvastatina își exercită efectul principal la nivelul ficatului. De asemenea, fluvastatina este metabolizată în principal la nivel hepatic. Biodisponibilitatea absolută, dedusă din concentrația sanguină sistemică, este de 24%. Volumul aparent de distribuție (Vz/f) al medicamentului este de 330 litri. Peste 98% din cantitatea circulantă de medicament este legată de proteinele plasmaticice, iar această legare nu este influențată nici de concentrația plasmatică a fluvastatinei, nici de warfarină, acid salicilic sau gliburidă.

Biotransformare

Fluvastatina este metabolizată, în principal, în ficat. Compușii principali din sângele circulant sunt fluvastatina și metabolitul său, farmacologic inactiv, acid N-deizopropil propionic. Metaboliții hidroxilați au activitate farmacologică, dar nu circulă sistemic. Pentru biotransformarea fluvastatinei există căi multiple, alternative față de cea a citocromului P450 (CYP450) și, astfel, metabolizarea fluvastatinei este relativ neinfluențată de inhibarea CYP450.

Fluvastatina a inhibat numai metabolizarea substanțelor prin intermediul CYP2C9. Ca urmare, în ciuda potențialului existent de interacțiune competitivă între fluvastatină și substanțele care sunt substraturi CYP2C9, cum sunt diclofenac, fenitoină, tolbutamidă și warfarină, datele clinice indică faptul că această interacțiune este improbabilă.

Eliminare

Dupa administrarea de fluvastatină marcată cu ³H la voluntari sănătoși, excreția de substanță marcată radioactiv este de aproximativ 6% în urină și de 93% în materiile fecale, numai 2% din substanța marcată radioactiv excretată fiind reprezentată de fluvastatină. La om, clearance-ul plasmatic (Cl/f) al fluvastatinei este evaluat la $1,8 \pm 0,8$ l/minut.

Concentrațiile plasmaticice la starea de echilibru nu oferă nicio dovadă de acumulare a fluvastatinei, după administrarea unei doze zilnice de 80 mg.

După administrarea orală a 40 mg Lescol, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fluvastatinei este de $2,3 \pm 0,9$ ore.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Concentrațiile plasmaticice de fluvastatină nu variază în funcție de vârstă sau sex în populația generală. Totuși, s-a observat un răspuns pronunțat la tratament la femei și vârstnici. Deoarece fluvastatina este eliminată în cea mai mare parte pe cale biliară și este supusă unei metabolizări pre-sistemice în proporție semnificativă, există posibilitatea acumulării la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale, incluzând studiile farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu au indicat alte riscuri pentru pacient decât cele anticipate din cauza mecanismului farmacologic de acțiune. A fost identificată o varietate de modificări în studiile de toxicitate, care sunt comune inhibitorilor reductazei HMG-CoA.

Pe baza observațiilor clinice, sunt deja recomandate teste ale funcției hepatice (vezi pct. 4.4). Toxicitatea ulterioară observată la animale nu a fost relevantă pentru utilizare la om sau a apărut la niveluri de expunere care au depășit suficient de mult expunerea maximă la om, indicând o relevanță redusă pentru utilizarea clinică. În ciuda considerentelor teoretice privind rolul colesterolului în dezvoltarea embrionară, studiile la animale nu au sugerat un potențial embriotoxic și teratogen al fluvastatinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Caragenan (Viscarin GP-209NF)
Caragenan (Gelcarin GP-379NF)
Stearat de magneziu

Film

Opadry Yellow (20F32403) conține
Hidroxipropilceluloză
Hipromeloză 6cP
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 8000
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din Aluminiu/Aluminiu a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.
Adresa: Str. Ștefan Mihăileanu nr.31, sector 2, București,
cod 024022, România.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9437/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .