

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fluvastatin XL/ Pharmathen International 80 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Fluvastatin XL/ Pharmathen International περιέχει 84,2 mg νατριούχου φλουβαστατίνης ισοδύναμα με 80 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0,19 mmol (4,47 mg) νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Τα δισκία Fluvastatin XL/ Pharmathen International είναι σκούρα κίτρινα, στρογγυλά και αμφίκυρτα. Διάμετρος: 10,1 mm ± 0,1 mm και πάχος: 3,7 mm ± 0,2 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Δυσλιπιδαιμία

Θεραπεία ενηλίκων με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία, επιπρόσθετα της δίαιτας, όταν είναι ανεπαρκής η ανταπόκριση σε δίαιτα και λοιπές μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους).

Δευτερεύουσα πρόληψη στεφανιαίας νόσου

Δευτεροπαθής πρόληψη μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιακών ενεργειών σε ενηλίκους με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Δυσλιπιδαιμία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φλουβαστατίνη, οι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε συνήθη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη θεραπεία. Η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα αρχικά επίπεδα LDL-C και το θεραπευτικό στόχο προς επίτευξη.

Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι 20 με 80 mg/ημερησίως. Για ασθενείς που χρειάζονται LDL-C μείωση έως στόχου < 25% μια αρχική δόση φλουβαστατίνης των 20 mg μπορεί να

χρησιμοποιηθεί το βράδυ. Για ασθενείς για τους οποίους απαιτείται μείωση της LDL-C έως στόχου $\geq 25\%$, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 40 mg φλουβαστατίνης το βράδυ. Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι 80 mg ημερησίως, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση (ένα δισκίο Fluvastatin XL/ Pharmathen International) σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ή ως μία δόση των 40 mg φλουβαστατίνης χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ).

Η μέγιστη επίδραση μείωσης των λιπιδίων με δεδομένη δόση επιτυγχάνεται μέσα σε 4 εβδομάδες. Αναπροσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο.

Δευτερεύουσα πρόληψη στεφανιαίας νόσου

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά των διαδερμικών στεφανιαίων παρεμβάσεων η κατάλληλη ημερήσια δόση είναι 80 mg.

Το Fluvastatin XL/ Pharmathen International είναι αποτελεσματικό στη μονοθεραπεία. Όταν το Fluvastatin XL/ Pharmathen International χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χολεστυραμίνη ή λωιπές ρητίνες, θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τη ρητίνη, ώστε να αποφευχθεί σημαντική αλληλεπίδραση λόγω σύνδεσης του φαρμάκου στη ρητίνη. Σε περιπτώσεις στις οποίες είναι απαραίτητη η συγχορήγηση με φιβράτη ή νιασίνη, θα πρέπει να ληφθούν προσεκτικά υπόψη το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης αγωγής (για χρήση με φιβράτες ή νιασίνη βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φλουβαστατίνη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ο ασθενής θα πρέπει να εντάσσεται σε συνήθη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης και να συνεχίζεται κατά τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 20 mg φλουβαστατίνης. Αναπροσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα 6 εβδομάδων. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα αρχικά επίπεδα της LDL-C και το συνιστώμενο στόχο θεραπείας που πρέπει να επιτευχθεί.

Η μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται είναι 80 mg είτε ως 40 mg φλουβαστατίνης δις ημερησίως ή ως ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Fluvastatin XL/ Pharmathen International 80 mg άπαξ ημερησίως.

Η χρήση φλουβαστατίνης σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ, χολεστυραμίνη ή φιβράτες σε παιδιά και εφήβους δεν έχει διερευνηθεί.

Η φλουβαστατίνη έχει διερευνηθεί μόνο σε παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φλουβαστατίνη αποβάλλεται από το ήπαρ με λιγότερο από 6% της χορηγούμενης δόσης να αποβάλλεται στα ούρα.

Η φαρμακοκινητική της φλουβαστατίνης παραμένει αμετάβλητη σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης, ωστόσο, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με δόσεις > 40 mg/ημερησίως σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCL <0,5 ml/sec ή 30 ml/min), αυτές οι δόσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φλουβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατοπάθεια ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Fluvastatin XL/ Pharmathen International μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς γεύματα και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Το Fluvastatin XL/ Pharmathen International αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατοπάθεια ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).
- κατά την κύηση και τον θηλασμό (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική λειτουργία

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας και μη θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας με ορισμένες στατίνες συμπεριλαμβανομένης της φλουβαστατίνης. Παρόλο που μια αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με φλουβαστατίνη δεν έχει καθοριστεί, οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να αναφέρουν πιθανά συμπτώματα ή σημάδια ηπατικής ανεπάρκειας (π.χ. ναυτία, έμετος, απώλεια όρεξης, ίκτερος, δυσλειτουργία εγκεφαλικής λειτουργίας, εύκολοι μώλωπες ή εύκολη αιμορραγία) και θα πρέπει να αξιολογείται η διακοπή της θεραπείας.

Όπως με άλλους παράγοντες μείωσης των λιπιδίων, συνιστάται να πραγματοποιούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και στις 12 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας ή την αύξηση της δόσης και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετέπειτα σε όλους τους ασθενείς. Εάν αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ή της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης είναι υπερτριπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού ορίου και εμμένουσα, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε ηπατίτιδα που πιθανόν σχετίζεται με το φάρμακο, η οποία ανεστράφη κατά τη διακοπή της θεραπείας.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Fluvastatin XL/ Pharmathen International χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ηπατοπάθειας ή κατάποσης πολύ αλκοόλ.

Σκελετικός μυς

Η μυοπάθεια έχει αναφερθεί σπάνια με φλουβαστατίνη. Μυοσίτιδα και ραβδομύλωση έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια. Σε ασθενείς με ανεξήγητες διάχυτες μυαλγίες, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία ή/και αισθητή αύξηση των τιμών της κρεατινικής κινάσης (CK), πρέπει να

λαμβάνεται υπόψη μυοπάθεια, μυοσίτιδα ή ραβδομύτωση. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναφέρουν γρήγορα ανεξήγητη μυαλγία, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες, ή μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

Αλληλεπίδραση με Φουσιδικό οξύ

Η φλουβαστατίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστημικά χορηγούμενο φουσιδικό οξύ ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με το φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστημικά χορηγούμενου φουσιδικού οξέος είναι απαραίτητη, η αγωγή με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής του φουσιδικού οξέος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύτωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό φουσιδικού οξέος και στατινών (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί να αναζητά αμέσως ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανίσει συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

Η αγωγή με στατίνη μπορεί να αρχίσει εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται μακροχρόνια συστημική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ., για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχωρήγηση Fluvastatin XL/ Pharmathen International και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και να διεξάγεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Μέτρηση κρεατινικής κίνησης

Δεν υπάρχουν τρέχουσες ενδείξεις για τις οποίες να απαιτείται συνήθης παρακολούθηση των επιπέδων της ολικής CK πλάσματος ή λοιπών μυϊκών ενζύμων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες. Εάν πρέπει να μετρηθεί η CK, δεν θα πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία τυχόν ευλογοφανούς εναλλακτικού αιτίου αύξησης της CK, εφόσον έτσι καθίσταται δύσκολη η ερμηνεία της τιμής.

Πριν από τη θεραπεία

Όπως με άλλες στατίνες, οι γιατροί θα πρέπει να χορηγούν φλουβαστατίνη με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ραβδομύτωση και τις επιπλοκές της. Επίπεδο κρεατινικής κίνησης θα πρέπει να μετράται πριν από την έναρξη θεραπείας με φλουβαστατίνη στις εξής καταστάσεις:

- Νεφρική δυσλειτουργία
- Υποθυρεοειδισμός
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Παλαιότερο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη
- Κατάχρηση οινόπνεύματος
- Σήψη
- Υπόταση
- Υπέρμετρη μυϊκή άσκηση
- Μείζον χειρουργείο
- Σοβαρές μεταβολικές διαταραχές, ενδοκρινικές διαταραχές ή διαταραχές ηλεκτρολυτών

- Στους ηλικιωμένους (ηλικία > 70 ετών), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης σύμφωνα με την παρουσία λοιπών παραγόντων προδιάθεσης για ραβδομύλυση.

Σε αυτές τις καταστάσεις, ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα στην έναρξη της μελέτης (> 5xULN), τα επίπεδα θα πρέπει να μετρώνται πάλι 5 έως 7 ημέρες αργότερα προς επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα CK εξακολουθούν να είναι σημαντικά αυξημένα (> 5xULN) στην έναρξη της θεραπείας, δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία.

Κατά τη θεραπεία

Εάν παρουσιαστούν μυϊκά συμπτώματα, όπως άλγος, αδυναμία ή κράμπες σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουβαστατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα CK. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν διαπιστωθεί ότι αυτά τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (> 5xULN).

Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη κι εάν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα έως $\leq 5xULN$, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας.

Εάν τα συμπτώματα αποδράμουν και τα επίπεδα CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, μπορεί να ληφθεί υπόψη εκ νέου εισαγωγή φλουβαστατίνης ή άλλης στατίνης στην κατώτατη δόση και υπό στενή παρακολούθηση.

Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένης κυκλοσπορίνης), φιβράτες, νικοτινικό οξύ ή ερυθρομυκίνη μαζί με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA. Μεμονωμένες περιπτώσεις μυοπάθειας έχουν αναφερθεί μετά από την εμπορική κυκλοφορία για παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με κυκλοσπορίνη και φλουβαστατίνης με κολχικίνες. Το Fluvastatin XL/ Pharmathen International θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφος 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Με ορισμένες στατίνες έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα που παρουσιάζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνεται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν πιθανολογείται ότι ένας ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με στατίνες.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι στατίνες, ως ομάδα, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και σε μερικούς ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο διαβήτη στο μέλλον, ενδέχεται να οδηγήσουν σε ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας, όπου τυπική διαβητική θεραπεία είναι κατάλληλη. Ο κίνδυνος αυτός, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τη χρήση στατινών και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να αποτελεί λόγο για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 - 6,9 mmol/l, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί για περιόδους θεραπείας μεγαλύτερες των δύο ετών. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη σωματική, την πνευματική και τη σεξουαλική ωρίμανση για παρατεταμένη θεραπευτική περίοδο. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φλουβαστατίνη στην παιδική ηλικία για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Η φλουβαστατίνη έχει διερευνηθεί μόνο σε παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.1). Στην περίπτωση παιδιών προεφηβικής ηλικίας, εφόσον η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη σε αυτή την ομάδα, θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση φλουβαστατίνης σε ασθενείς με την πολύ σπάνια κατάσταση ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φιβράτες και νιασίνη

Παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με βεζαφιβράτη, γεμφιβροζίλη, σιπροφιβράτη ή νιασίνη (νικοτινικό οξύ) δεν παρουσιάζει κλινικά σχετική επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης ή του άλλου παράγοντα μείωσης των λιπιδίων. Εφόσον έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας ή/και ραβδομυόλυσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA μαζί με οποιοδήποτε από αυτά τα μόρια, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και αυτοί οι συνδυασμοί θα πρέπει μόνο με προσοχή να χρησιμοποιούνται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κολχικίνες

Μυοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας και αδυναμίας και ραβδομυόλυσης, έχει αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις με παράλληλη χορήγηση κολχικινών. Θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και αυτοί οι συνδυασμοί θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Μελέτες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού δείχνουν ότι η βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης (μέχρι 40 mg/ημέρα) δεν αυξάνεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερά σχήματα κυκλοσπορίνης. Τα αποτελέσματα από μια άλλη μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν 80 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λάμβαναν σταθερό σχήμα με κυκλοσπορίνη έδειξαν ότι η έκθεση σε φλουβαστατίνη (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) αυξήθηκαν 2 φορές σε σχέση με ιστορικά δεδομένα σε υγιείς ασθενείς. Παρά το ότι αυτές οι αυξήσεις των επιπέδων φλουβαστατίνης δεν ήταν κλινικά σημαντικές, αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να

χρησιμοποιείται με προσοχή. Η αρχική δόση και η δόση συντήρησης της φλουβαστατίνης πρέπει να είναι οι μικρότερες δυνατές κατά το συνδυασμό με κυκλοσπορίνη.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης 80 mg δεν είχαν επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης κατά τη συγχορήγηση.

Βαρφαρίνη και λοιπά παράγωγα κουμαρίνης

Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση φλουβαστατίνης και βαρφαρίνης (μεμονωμένη δόση) δεν επηρέασε δυσμενώς τα επίπεδα της βαρφαρίνης στο πλάσμα και τους χρόνους προθρομβίνης σε σχέση με την βαρφαρίνη μεμονωμένα.

Ωστόσο, μεμονωμένες επιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων ή/και αυξήσεων των χρόνων προθρομβίνης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς με φλουβαστατίνη που λάμβαναν παράλληλα βαρφαρίνη ή λοιπά παράγωγα κουμαρίνης. Συνιστάται να παρακολουθούνται οι χρόνοι προθρομβίνης κατά την έναρξη της θεραπείας με φλουβαστατίνη, τη διακοπή της, ή τη μεταβολή της δοσολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή λοιπά παράγωγα κουμαρίνης.

Ριφαμπικίνη

Χορήγηση φλουβαστατίνης σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία με ριφαμπικίνη (ριφαμπίνη) οδήγησε σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της φλουβαστατίνης κατά 50% περίπου. Παρά το ότι αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι μεταβάλλεται η αποτελεσματικότητα της φλουβαστατίνης στη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων, για ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. θεραπεία φυματίωσης), ενδέχεται να επιβάλλεται κατάλληλη αναπροσαρμογή της δόσης της φλουβαστατίνης, ώστε να διασφαλίζεται ικανοποιητική μείωση των επιπέδων των λιπιδίων.

Από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες

Για ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος σουλφονουλουρίες (γλιβενκλαμίδη (γλυβουρίδη), τολβουταμίδη) για τη θεραπεία μη εξαρτώμενου από ινσουλίνη (τύπου 2) σακχαρώδους διαβήτη (NIDDM), προσθήκη φλουβαστατίνης δεν οδηγεί σε κλινικά σημαντικές μεταβολές της γλυκαιμικής ρύθμισης. Σε ασθενείς με NIDDM που λαμβάνουν θεραπεία με γλιβενκλαμίδη (n=32), χορήγηση φλουβαστατίνης (40 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες) αύξησε τη μέση C_{max} , AUC και $t_{1/2}$ της γλιβενκλαμίδης κατά περίπου 50%, 69% και 121%, αντίστοιχα. Η γλιβενκλαμίδη (5 έως 20 mg ημερησίως) αύξησε τη μέση C_{max} και AUC της φλουβαστατίνης κατά 44% και 51%, αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη, δεν υπήρχαν μεταβολές της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των επιπέδων του C- πεπτιδίου. Ωστόσο, ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλη θεραπεία με γλιβενκλαμίδη (γλυβουρίδη) και φλουβαστατίνη θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κατάλληλα όταν η δόση φλουβαστατίνης αυξηθεί στα 80 mg την ημέρα.

Δεσμευτικοί παράγοντες χολικών οξέων

Φλουβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τη ρητίνη (π.χ. χολεστυραμίνη), ώστε να αποφεύγεται σημαντική αλληλεπίδραση λόγω σύνδεσης της ρητίνης στο φάρμακο.

Φλουκοναζόλη

Χορήγηση φλουβαστατίνης σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία με φλουκοναζόλη (αναστολέας CYP 2C9) οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης και της μέγιστης συγκέντρωσης φλουβαστατίνης κατά περίπου 84% και 44%. Παρά το ότι δεν υπήρχαν κλινικές ενδείξεις ότι το προφίλ ασφάλειας της φλουβαστατίνης μεταβλήθηκε σε ασθενείς που είχαν

λάβει προκαταρκτική θεραπεία με φλουκοναζόλη επί 4 ημέρες, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν φλουβαστατίνη χορηγείται παράλληλα με φλουκοναζόλη.

Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης H2 και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη ή ομεπραζόλη οδηγεί σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της φλουβαστατίνης, η οποία ωστόσο, δεν παρουσιάζει κλινική σχετικότητα.

Φαινοτοΐνη

Το συνολικό μέγεθος των μεταβολών της φαρμακοκινητικής της φαινοτοΐνης κατά τη συγχορήγηση με φλουβαστατίνη είναι σχετικά μικρό και όχι κλινικά σημαντικό. Επομένως, συνήθης παρακολούθηση των επιπέδων φαινοτοΐνης στο πλάσμα είναι επαρκής κατά τη συγχορήγηση με φλουβαστατίνη.

Καρδιαγγειακοί παράγοντες

Δεν παρουσιάζονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής όταν χορηγείται παράλληλα φλουβαστατίνη με προπρανολόλη, διγοξίνη, λοσαρτάνη, κλοπιδογρέλη ή αμλοδιπίνη. Με βάση τα δεδομένα φαρμακοκινητικής, δεν απαιτείται παρακολούθηση ή αναπροσαρμογές της δόσης όταν χορηγείται παράλληλα φλουβαστατίνη με αυτούς τους παράγοντες.

Ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη

Παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με τους ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη έχει ελάχιστες επιδράσεις στην βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης. Με δεδομένη την ελάχιστη συμμετοχή αυτού του ενζύμου στο μεταβολισμό της φλουβαστατίνης, αναμένεται ότι άλλοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη) είναι απίθανο να επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης.

Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε βασίζεται στην φαρμακοκινητική ή στην φαρμακοδυναμική ή και στις δυο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Υπάρχουν αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό το συνδυασμό.

Εάν είναι αναγκαία η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, η θεραπεία με την φλουβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί καθ 'όλη τη διάρκεια χορήγησης του φουσιδικού οξέος. **Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.**

Χυμός γκρέιπφρουτ

Με βάση την έλλειψη αλληλεπίδρασης της φλουβαστατίνης με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, η φλουβαστατίνη δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με χυμό γκρέιπφρουτ.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη χρήση της φλουβαστατίνης κατά την κύηση. Εφόσον αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης και πιθανόν λοιπών βιολογικά δραστικών ουσιών που προέρχονται από τη χοληστερόλη, ενδέχεται

να προκαλούν βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες. Επομένως, η φλουβαστατίνη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη λήψη φλουβαστατίνης, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

Θηλασμός

Με βάση προκλινικά δεδομένα, αναμένεται ότι η φλουβαστατίνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για τις επιδράσεις της φλουβαστατίνης σε νεογνά/βρέφη.

Το Fluvastatin XL/ Pharmathen International αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα, αϋπνία και κεφαλαλγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (Πίνακας 1) ταξινομούνται κατά MedDRA κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης, με τις πιο συχνές να αναφέρονται πρώτες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπλέον, παρέχεται η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη (CIOMS III) για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνίδωση)
	Πολύ	Αναφυλακτική αντίδραση

	σπάνιες	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
	Πολύ σπάνιες	Παραίσθησία, δυσαισθησία, υπαισθησία που είναι επίσης γνωστό ότι συσχετίζεται με τις υποκείμενες υπερλιπιδαιμικές διαταραχές
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Μη γνωστές*	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία
	Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
	Μη γνωστές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου και άλλες δερματικές αντιδράσεις (π.χ. έκζεμα, δερματίτιδα, πομφολυγώδες εξάνθημα)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια
	Πολύ σπάνιες	Ραβδομυόλυση, σύνδρομο που προσομοιάζει με ερυθρηματώδη λύκο, μυοσίτιδα
	Μη γνωστές	Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές*	Στυτική δυσλειτουργία
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος, αυξημένες τρανσαμινάσες αίματος

*Προκύπτει από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της φλουβαστατίνης μέσω περιπτώσεων αυθόρμητων αναφορών και βιβλιογραφικών αναφορών. Επειδή αυτές οι ενέργειες αναφέρονται εθελοντικά από έναν πληθυσμό απροσδιόριστου μεγέθους, δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με αξιοπιστία η συχνότητά τους και για το λόγο αυτό κατηγοριοποιείται ως μη γνωστή.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Διαταραχές ύπνου, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται αϋπνία και εφιάλτες
- Απώλεια μνήμης
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Κατάθλιψη

- Σακχαρώδης Διαβήτης: Η συχνότητά του θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία των παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας αίματος $\geq 5,6$ mmol/l, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης)
- Τενοντοπάθεια, ορισμένες φορές με επιπλοκή ρήξης τένοντα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Το προφίλ ασφάλειας της φλουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς ηλικίας 9 έως 17 ετών που έλαβαν θεραπεία σε δύο ανοικτές μη συγκριτικές κλινικές μελέτες ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται σε ενηλίκους. Στις δύο κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση. Η ικανότητα των μελετών να ανιχνεύουν οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας σε αυτή την περιοχή ήταν, ωστόσο, χαμηλή.

Εργαστηριακά ευρήματα

Μη φυσιολογικές βιοχημικές τιμές ηπατικής λειτουργίας έχουν συσχετισθεί με αναστολές αναγωγάσης HMG-CoA και λοιπούς παράγοντες μείωσης των λιπιδίων. Με βάση συγκεντρωτικές αναλύσεις ελεγχόμενων κλινικών μελετών, επιβεβαιωμένες αυξήσεις των επιπέδων αλανινικής αμινοτρανσφεράσης ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης υπερτριπλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου παρουσιάστηκαν στο 0,2% με καψάκια φλουβαστατίνης 20 mg/ημερησίως, 1,5% έως 1,8% με καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg/ημερησίως, 1,9% με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης 80 mg/ημερησίως και στο 2,7% έως 4,9% με δισκία ημερησίως καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg. Η πλειονότητα των ασθενών με αυτά τα μη φυσιολογικά βιοχημικά ευρήματα ήταν ασυμπτωματικοί. Αισθητές αυξήσεις των επιπέδων CK σε περισσότερο από 5xULN αναπτύχθηκαν σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών (0,3 έως 1,0%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Έως σήμερα έχει υπάρξει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία φλουβαστατίνης. Δεν διατίθεται ειδική θεραπεία για υπερδοσολογία με φλουβαστατίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει συμπτωματική θεραπεία και να ξεκινούν υποστηρικτικά μέτρα κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθούνται έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας και επίπεδα CK ορού.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς αναγωγής του HMG-CoA, κωδικός ATC: C10A A04

Η φλουβαστατίνη, ένας πλήρως συνθετικός παράγοντας μείωσης της χοληστερόλης, είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγής HMG-CoA, η οποία ευθύνεται για τη μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό, έναν πρόδρομο των στερολών, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης. Η φλουβαστατίνη ασκεί την κύρια δράση της στο ήπαρ και είναι κυρίως ρακεμικό μείγμα των δύο ερυθρο-εναντιομερών, από τα οποία το ένα ασκεί τη φαρμακολογική δράση. Η αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης μειώνει τη χοληστερόλη σε ηπατικά κύτταρα, γεγονός που διεγείρει τη σύνθεση υποδοχέων LDL και, συνεπώς, αυξάνει την πρόσληψη σωματιδίων LDL. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των μηχανισμών είναι μείωση της συγκέντρωσης χοληστερόλης στο πλάσμα.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης μειώνουν την ολική-C, την LDL-C, την Apo B και τα τριγλυκερίδια και αυξάνουν την HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και μεικτή δυσλιπιδαιμία.

Σε 12 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με Τύπου Ια ή Ιβ υπερλιποπρωτεϊναιμία, καψάκια φλουβαστατίνης μεμονωμένα χορηγήθηκαν σε 1.621 ασθενείς σε σχήματα ημερήσιας δόσης των 20 mg, 40 mg και 80 mg (40 mg δις ημερησίως) για διάρκεια τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Σε ανάλυση 24 εβδομάδων, ημερήσιες δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg παράγαγαν μειώσεις που σχετίζονται με τη δόση της ολικής-C, της LDL-C, της Apo B και των τριγλυκεριδίων και αυξήσεις της HDL-C (βλ. Πίνακα 2).

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης 80 mg χορηγήθηκαν σε περισσότερους από 800 ασθενείς σε τρεις πιλοτικές μελέτες με δραστική θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων και συγκρίθηκαν με καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg άπαξ ή δις ημερησίως. Χορηγούμενα ως μεμονωμένη ημερήσια δόση 80 mg, τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης μείωσαν σημαντικά την ολική-C, την LDL-C, τα τριγλυκερίδια (TG) και την Apo B (βλ. Πίνακα 2).

Η θεραπευτική ανταπόκριση τεκμηριώνεται καλώς μέσα σε δύο εβδομάδες και η μέγιστη ανταπόκριση επιτυγχάνεται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, η διάμεση μείωση της LDL-C ήταν 38% και την εβδομάδα 24 (καταληκτικό σημείο) η διάμεση μείωση της LDL-C ήταν 35%. Παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές αυξήσεις της HDL-C.

Πίνακας 2 Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή λιπιδικών παραμέτρων από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (καψάκια φλουβαστατίνης 20 mg και 40 mg) και ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες (δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης)

Δόση	Ολική-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Όλοι οι ασθενείς										
Καψάκια φλουβαστατίνης 20	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3

mg ¹										
Καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg δις ημερησίως ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Δισκία φλουβαστατίνης 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Αρχικά TG ≥ 200 mg/dl										
Καψάκια φλουβαστατίνης 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Καψάκια φλουβαστατίνης 40 mg δις ημερησίως ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Δισκία φλουβαστατίνης 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Δεδομένα για τα καψάκια φλουβαστατίνης 20 mg και 40 mg από 12 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

² Δεδομένα για τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης 80 mg από τρεις ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων

Στη Μελέτη Λιποπρωτεΐνη και Αθηροσκλήρωση Στεφανιαίων (LCAS), η επίδραση της φλουβαστατίνης στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αξιολογήθηκε με βάση ποσοτική στεφανιαία αγγειογραφία σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς (ηλικίας 35 έως 75 ετών) με στεφανιαία νόσο και αρχικά επίπεδα LDL-C 3,0 έως 4,9 mmol/l (115 έως 190 mg/dl). Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, 429 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με φλουβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Ποσοτικές στεφανιαίες αγγειογραφίες αξιολογήθηκαν στην έναρξη της μελέτης και μετά από 2,5 έτη θεραπείας και ήταν αξιολογήσιμα σε 340 από 429 ασθενείς. Η θεραπεία με φλουβαστατίνη επιβράδυνε την εξέλιξη βλαβών που οφείλονταν σε αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων κατά 0,072 mm (95% διαστήματα εμπιστοσύνης για διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες από -0,1222 έως -0,022 mm) μέσα σε 2,5 έτη, όπως μετράται με βάση τη μεταβολή της ελάχιστης διαμέτρου του αυλού (φλουβαστατίνη -0,028 mm έναντι εικονικού φαρμάκου -0,100 mm). Δεν έχει καταδειχθεί άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα αγγειογραφικά ευρήματα και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Στη Μελέτη Πρόληψης Παρέμβασης με φλουβαστατίνη (LIPS), η επίδραση της φλουβαστατίνης σε μείζονες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες (MACE, δηλ. θάνατος καρδιακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στεφανιαία επανααγγείωση) αξιολογήθηκε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, οι οποίοι είχαν υποβληθεί πρώτα σε επιτυχή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν άνδρες και γυναίκες ασθενείς (ηλικίας 18 έως 80 ετών) και με αρχικά επίπεδα ολικής-C που κυμαίνονταν από 3,5 έως 7,0 mmol/l (135 έως 270 mg/dl).

Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, φλουβαστατίνη (n=844) χορηγούμενη ως 80 mg ημερησίως μέσα σε 4 έτη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της πρώτης MACE κατά 22% (p=0,013) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (n=833). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο MACE παρουσιάστηκε στο 21,4% των ασθενών που έλαβαν φλουβαστατίνη έναντι του 26,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (απόλυτη διαφορά κινδύνου: 5,2%, 95% CI: 1,1 έως 9,3). Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις ήταν ιδιαίτερα αξιοσημείωτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φλουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους ασθενείς ηλικίας 9-16 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί σε 2 ανοικτές, μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 2 ετών. 114 ασθενείς (66 αγόρια και 48 κορίτσια) έλαβαν θεραπεία με φλουβαστατίνη χορηγούμενη ως καψάκια φλουβαστατίνης (20 mg/ημερησίως έως 40 mg δις ημερησίως) ή δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης 80 mg άπαξ ημερησίως με χρήση σχήματος τιτλοποίησης της δόσης με βάση την ανταπόκριση της LDL-C.

Στην πρώτη μελέτη εντάχθηκαν 29 προεφηβικά αγόρια, ηλικίας 9-12 ετών, τα οποία είχαν επίπεδο LDL-C > 90^ο εκατοστημόριο για την ηλικία και ένα γονέα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή ξάνθωμα στον τένοντα. Η μέση αρχική LDL-C ήταν 226 mg/dl που ισοδυναμούν με 5,8 mmol/l (εύρος: 137-354 mg/dl που ισοδυναμούν με 3,6-9,2 mmol/l). Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν καψάκια φλουβαστατίνης 20 mg ημερησίως με αναπροσαρμογές της δόσης ανά 6 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως, έπειτα 80 mg ημερησίως (40 mg δις ημερησίως) προς επίτευξη στοχευόμενης LDL-C 96,7 έως 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l έως 3,2 mmol/l).

Στη δεύτερη μελέτη εντάχθηκαν 85 άνδρες και γυναίκες ασθενείς, ηλικίας 10 έως 16 ετών, οι οποίοι είχαν LDL-C > 190 mg/dl (ισοδυναμούν με 4,9 mmol/l) ή LDL-C > 160 mg/dl (ισοδυναμούν με 4,1 mmol/l) και έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή LDL-C > 160 mg/dl (ισοδυναμούν με 4,1 mmol/l) και αποδεδειγμένη ανεπάρκεια υποδοχέων της LDL. Η μέση αρχική LDL-C ήταν 225 mg/dl που ισοδυναμούν με 5,8 mmol/l (εύρος: 148-343 mg/dl που ισοδυναμούν με 3,8-8,9 mmol/l). Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν καψάκια φλουβαστατίνης 20 mg ημερησίως με αναπροσαρμογές της δόσης ανά 6 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως, έπειτα 80 mg ημερησίως (δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης φλουβαστατίνης 80 mg) προς επίτευξη στοχευόμενης LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 ασθενείς ήταν εφηβικοί ή μετεφηβικοί (n=69 αξιολογήθηκαν για αποτελεσματικότητα).

Στην πρώτη μελέτη (σε αγόρια σε προεφηβική ηλικία), δόσεις φλουβαστατίνης 20 έως 80 mg ημερησίως μείωσαν τα επίπεδα ολικής-C και LDL-C κατά 21% και 27%, αντίστοιχα. Η μέση LDL-C που επιτεύχθηκε ήταν 161 mg/dl που ισοδυναμούν με 4,2 mmol/l (εύρος: 74-336 mg/dl που ισοδυναμούν με 1,9-8,7 mmol/l). Στη δεύτερη μελέτη (σε κορίτσια και αγόρια στην εφηβική ή μετεφηβική ηλικία), δόσεις φλουβαστατίνης 20 έως 80 mg ημερησίως μείωσαν τα επίπεδα ολικής-C και LDL-C κατά 22% και 28%, αντίστοιχα. Η μέση LDL-C που επιτεύχθηκε ήταν 159 mg/dl που ισοδυναμούν με 4,1 mmol/l (εύρος: 90-295 mg/dl που ισοδυναμούν με 2,3-7,6 mmol/l).

Η πλειονότητα των ασθενών στις δύο μελέτες (83% στην πρώτη μελέτη και 89% στη δεύτερη μελέτη) τιτλοποιήθηκε στη μέγιστη ημερήσια δόση των 80 mg. Στο καταληκτικό σημείο της μελέτης, 26 έως 30% των ασθενών στις δύο μελέτες πέτυχε τον επιθυμητό στόχο LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φλουβαστατίνη απορροφάται ταχέως και εντελώς (98%) μετά από του στόματος χορήγηση διαλύματος σε εθελοντές σε κατάσταση νηστείας. Μετά από χορήγηση δισκίων παρατεταμένης

αποδέσμευσης φλουβαστατίνης από το στόμα και σε σχέση με τα καψάκια, ο ρυθμός απορρόφησης φλουβαστατίνης είναι περίπου 60% βραδύτερος, ενώ ο μέσος χρόνος παραμονής φλουβαστατίνης αυξάνεται κατά 4 ώρες περίπου. Μετά τη λήψη φαγητού, η ουσία απορροφάται με μειωμένο ρυθμό.

Κατανομή

Η φλουβαστατίνη ασκεί την κύρια δράση της στο ήπαρ, το οποίο είναι και το κύριο όργανο για το μεταβολισμό της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα που αξιολογήθηκε από συστηματικές συγκεντρώσεις στο αίμα, είναι 24%. Ο προφανής όγκος κατανομής (Vz/f) για το φάρμακο είναι 330 λίτρα.

Περισσότερο από το 98% του φαρμάκου στην κυκλοφορία συνδέεται σε πρωτεΐνες στο πλάσμα και αυτή η σύνδεση δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση της φλουβαστατίνης ή της βαρφαρίνης, του σαλικυλικού οξέος ή της γλυβουρίδης.

Βιομετασχηματισμός

Η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Τα κύρια συστατικά που κυκλοφορούν στο αίμα είναι η φλουβαστατίνη και ο φαρμακολογικά ανενεργός μεταβολίτης N-δεσισοπροπυλ-προπιονικό οξύ. Οι υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες παρουσιάζουν φαρμακολογική δράση, αλλά δεν κυκλοφορούν συστηματικά. Υπάρχουν πολλαπλές, εναλλακτικές οδοί του κυτοχρώματος P450 (CYP450) για τον βιομετασχηματισμό της φλουβαστατίνης και επομένως, ο μεταβολισμός της φλουβαστατίνης είναι σχετικά μη ευαίσθητος στην αναστολή του CYP450.

Η φλουβαστατίνη ανέστειλε μόνο το μεταβολισμό ενώσεων που μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Παρά τη δυνατότητα που επομένως υπάρχει για ανταγωνιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε φλουβαστατίνη και ενώσεις που είναι υποστρώματα του CYP2C9, όπως δικλοφαινάκη, φαινοτοΐνη, τολβουταμίδη και βαρφαρίνη, κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι αυτή η αλληλεπίδραση είναι απίθανη.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση 3H-φλουβαστατίνης σε υγιείς εθελοντές, η αποβολή της ραδιενέργειας είναι περίπου 6% στα ούρα και 93% στα κόπρανα και η φλουβαστατίνη ευθύνεται για λιγότερο από το 2% της ολικής ραδιενέργειας που αποβάλλεται. Η κάθαρση στο πλάσμα (CL/f) για τη φλουβαστατίνη στον άνθρωπο υπολογίζεται ότι είναι $1,8 \pm 0,8$ l/min. Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα δεν παρουσιάζουν ενδείξεις συσσώρευσης της φλουβαστατίνης μετά από χορήγηση 80 mg ημερησίως.

Μετά από χορήγηση από το στόμα 40 mg φλουβαστατίνης, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση της φλουβαστατίνης είναι $2,3 \pm 0,9$ ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φλουβαστατίνης δεν διαφέρουν ως συνάρτηση της ηλικίας ή του φύλου στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, βελτιωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία παρατηρήθηκε σε γυναίκες και ηλικιωμένα άτομα. Εφόσον η φλουβαστατίνη αποβάλλεται κυρίως μέσω της χοληφόρου οδού και υπόκειται σε σημαντικό προσυστηματικό μεταβολισμό, υπάρχει δυνατότητα για συσσώρευση φαρμάκου σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι συμβατικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, καρκινογένεσης και τοξικότητας σε μελέτες αναπαραγωγής δεν ανέφεραν άλλους κινδύνους για τον ασθενή από εκείνους που αναμένονται λόγω του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης. Μια ποικιλία των αλλαγών εντοπίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που είναι κοινές σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Με βάση τις κλινικές παρατηρήσεις, συνιστώνται ήδη οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Περαιτέρω τοξικότητα που παρατηρήθηκε σε ζώα ήταν, είτε χωρίς σημασία για ανθρώπινη χρήση ή συνέβη σε επίπεδα έκθεσης που υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση για κλινική χρήση. Παρά τις θεωρίες σχετικά με το ρόλο της χοληστερόλης στην ανάπτυξη του εμβρύου, μελέτες σε πειραματόζωα δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη ενός εμβρυοτοξικού και τερατογόνου δυναμικού της φλουβαστατίνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- *Πυρήνας δισκίου*
Καρραγενάνη
Στεατικό μαγνήσιο
- *Επικάλυψη δισκίου*
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη 6cP
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου αποτελούμενη από μία μεμβράνη επικάλυψης από αλουμίνιο και μία μεμβράνη κάλυψης από αλουμίνιο. Το Fluvastatin XL/ Pharmathen International διατίθεται σε συσκευασίες των 7, 28, 56 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmathen International SA,
Δερβενακίων 4,
153 51 Παλλήνη Αττικής,
Ελλάδα
Τηλ: 210- 6604300
Fax: 210-6666749
e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

56057/25-8-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1^η έγκριση: 23-2-2009
Ανανέωση: 25-8-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ