NOVARTIS

ليسكول(م) / ليسكول(م) مايت/ ليسكول(م) إكس إل

التركيب
المادة الفعالة: فلوفاستاتين في شكل فلوفاستاتين صوديوم

السواغات:
ليسكول ٢٠ مجم و ٤٠ مجم كبسولات
ستيارات ماغنسيوم؛ صوديوم هيدروجين كربونات؛ تلك؛ سيليلوز دقيق التبلور، نشا مُعالج مسبقاً بالجيلاتين، كربونات كالسيوم؛ ثاني أكسيد التيتانيوم؛ أكسيد الحديد الأحمر؛ أكسيد الحديد الأصفر، جيلاتين؛ شيلاك.

ليسكول إكس إل ٨٠ مجم أقراص
سيليلوز دقيق التبلور؛ هيبروميلوز؛ هيدروكسي بروبيل سيليلوز؛ بوتاسيوم هيدروجين كربونات؛ بوفيدون؛ ستيارات ماغنسيوم؛ أكسيد الحديد الأصفر ثاني أكسيد التيتانيوم؛ ماكروجول ٨٠٠٠.
قد تختلف المعلومات في بعض البلاد.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة
ليسكول: كبسولات ٤٠ مجم.
ليسكول مايت: كبسولات ٢٠ مجم.
ليسكول إكس إل: أقراص ممتدة الانطلاق ٨٠ مجم.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
اختلال دهون الدم
البالغون:
لخفض المستويات المرتفعة للكولسترول الإجمالي، وكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، وأبوليبوبروتين B، والجلسريدات الثلاثية، ولزيادة كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) في البالغين الذين لديهم ارتفاع أولي للكولسترول بالدم واختلال أولي لدهون الدم من النوع المختلط (النوعان فريدريكسون IIa و IIb) وثبت لديهم أن الأنظمة الغذائية ليست فعالة بالقدر الكافي.

الأطفال والمراهقون:
لخفض المستويات المرتفعة للكولسترول الإجمالي، وكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، وأبوليبوبروتين B، والجلسريدات الثلاثية، ولزيادة كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL)، في الأولاد (٩-١٦ سنة من العمر) وفي البنات بعد سن بدء الحيض (١٠-١٦ سنة من العمر) الذين لديهم فرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت، وثبت لديهم أن الأنظمة الغذائية ليست فعالة بالقدر الكافي.

دواعي أخرى للاستعمال:
لتقليل الحاجة إلى عمليات إضافية لإعادة تكوين الأوعية التاجية في البالغين الذين يعانون من مرض قلبي تاجي.

الجرعة/ طريقة الاستعمال
توخذ كبسولات ليسكول/ ليسكول مايت في المساء أو قبل النوم. أما أقراص ليسكول إكس إل فيمكن أخذها كجرعة مفردة في أي وقت من اليوم. كبسولات ليسكول/ ليسكول مايت وأقراص ليسكول إكس إل يجب أن تُبلع صحيحة مع كوب من الماء، ولكن يمكن تناولها مع الطعام أو بدونه.

توصيات الجرعة المعتادة
البالغون
قبل بدء العلاج، يجب وضع المريض على نظام غذائي خافض للكولسترول، ويتم الالتزام به طوال فترة العلاج.
الجرعة الموصى بها هي ٢٠ مجم/ يوم، أو ٤٠ مجم/ يوم، أو ٨٠ مجم/ يوم (كبسولة واحدة من ليسكول مايت أو ليسكول، أو قرص واحد ممتد الانطلاق من ليسكول إكس إل). يتم ضبط الجرعة الابتدائية بشكل فردي طبقاً لكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C) عند خط البداية، وطبقاً للهدف العلاجي.
الجرعة المناسبة عقب التدخلات التاجية عبر الجلد في المرضى بمرض قلبي تاجي هي ٨٠ مجم/ يوم.
يتحقق التأثير الأقصى الخافض للدهون مع الجرعة المعطاة خلال ٤ أسابيع. يتم ضبط الجرعات وفقاً لاستجابة المريض، مع تعديل الجرعة على فترات كل ٤ أسابيع أو أكثر.
يستمر التأثير العلاجي لليسكول مع الاستعمال طويل الأمد.
ليسكول فعال كعلاج أحادي.
أثبتت الدراسات فاعلية فلوفاستاتين والقدرة على تحمله بالاشتراك مع حمض نيكوتينيك أو كولستيرامين، أو فيبرات (انظر «التآثرات»). ولكن يجب مراقبة المرضى بشكل دقيق نظراً لمخاطرة الاعتلال العضلي.

توصيات الجرعة الخاصة
الجرعة في الأطفال والمراهقين الذين لديهم فرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت
الأولاد (٩-١٦ سنة من العمر)
البنات بعد سن بدء الحيض (١٠-١٦ سنة من العمر)
قبل بدء العلاج، يجب وضع المريض على نظام غذائي خافض للكولسترول لمدة ٦ شهور، ويتم الالتزام به طوال فترة العلاج.
يتم ضبط الجرعة الابتدائية بشكل فردي طبقاً لكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C) عند خط البداية، وطبقاً للهدف العلاجي. في الدراسات الإكلينيكية، تم إعطاء جرعة ابتدائية ٢٠ مجم/ يوم.
الجرعة الموصى بها هي ٢٠ مجم/ يوم، أو ٤٠ مجم/ يوم، أو ٨٠ مجم/ يوم (كبسولة واحدة من ليسكول مايت أو ليسكول، أو قرص واحد ممتد الانطلاق من ليسكول إكس إل).
لم تُجرَ دراسات على استعمال فلوفاستاتين بالاشتراك مع حمض نيكوتينيك أو كولستيرامين، أو فيبرات في الأطفال والمراهقين.

الضعف الكلوي
يتم تصفية فلوفاستاتين بصفة شبه حصرية عن طريق الكبد، وحوالي ٦٪ فقط من الجرعة المعطاة يتم إخراجها في البول. تظل الحرائك الدوائية لفلوفاستاتين بدون تغيير في المرضى الذي لديهم قصور كلوي طفيف إلى شديد، وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة في هؤلاء المرضى.

الضعف الكبدي
يُحظر استعمال ليسكول في المرضى الذين لديهم مرض كبدي نشط، أو ارتفاعات مستمرة غير معلومة السبب لإنزيمات ترانسأميناز المصل (انظر «موانع الاستعمال» و «التحذيرات والاحتياطات»).

المرضى المسنون
في الدراسات الإكلينيكية تم إثبات فاعلية ليسكول والقدرة على تحمله في المرضى سواء فوق أو تحت ٦٥ سنة من العمر. وكانت الاستجابة للعلاج أكثر وضوحاً في المرضى المسنين (> ٦٥ سنة)، ولكن بدون انخفاض في القدرة على تحمل الدواء، وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة.

موانع الاستعمال
أن يُعرف بوجود حساسية مفرطة تجاه فلوفاستاتين أو أي من السواغات.
المرض الكبدي النشط، أو الارتفاع المستمر غير معروف السبب لمستويات الترانسأمينيز في المصل (انظر «التحذيرات والاحتياطات»).
الحمل والإرضاع (انظر «الحمل/ الإرضاع»).

التحذيرات والاحتياطات
الوظيفة الكبدية
تم الإبلاغ في مرحلة ما بعد التسويق عن حالات فشل كبدي قاتلة وغير قاتلة أثناء العلاج بمركبات الستاتين، بما فيها ليسكول/ ليسكول مايت/ ليسكول إكس إل. يجب التنبيه على المرضى بأن يقوموا فوراً بالإبلاغ عن أي علامات أو أعراض قد تدل على الفشل الكبدي (مثلاً، غثيان، قيء، فقدان الشهية، يرقان، ضعف الوظيفة المعرفية، سهولة حدوث كدمات أو نزف)، مع مراعاة وقف العلاج.
كما هو الحال مع سائر الأدوية الخافضة للدهون، يوصَى بإجراء اختبارات وظائف الكبد في جميع المرضى قبل بدء العلاج، وبعد ١٢ أسبوعاً من بدء العلاج أو من زيادة الجرعة، ثم بصفة دورية بعد ذلك. يجب وقف استعمال الدواء إذا تجاوز إنزيم أسبارتات أمينو ترانسفريز (AST) أو الانين أمينو ترانسفريز (ALT) بصفة مستمرة ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي (ULN). في حالات نادرة جداً شوهد التهاب كبدي - قد تكون له علاقة بالدواء.
يجب توخي الحذر عند إعطاء فلوفاستاتين للمرضى الذين لديهم تاريخ عن مرض بالكبد أو إسراف في تناول الكحول.

العضلات الهيكلية
مع فلوفاستاتين، لم ترد سوى تقارير نادرة عن حدوث اعتلال عضلي وتقارير نادرة جداً عن حدوث التهاب عضلي وانحلال العضل المخطط.
في المرضى الذين يحدث لديهم ألم عضلي منتشر غير معلوم المصدر، أو إيلام عند الضغط على العضلات، أو ضعف عضلي، و/أو ارتفاع كبير في قيم إنزيم كرياتين كينيز (CK)، يجب التفكير في احتمال وجود اعتلال عضلي، أو التهاب عضلي، أو انحلال العضل المخطط. لذلك يجب التنبيه على المرضى بالإبلاغ فوراً عن حدوث ألم عضلي غير معلوم السبب، أو إيلام عند الضغط على العضلات، أو ضعف عضلي، لا سيما إذا كانت هذه الأعراض مصحوبة بتوعك أو حمى.

قياس كرياتين كينيز:
لا ينبغي قياس كرياتين كينيز عقب مجهود عنيف، أو في وجود أي من الأسباب الأخرى التي يمكن أن تؤدي إلى ارتفاع مستويات CK، إذ أن ذلك يجعل من الصعب تفسير النتائج.

قبل العلاج:
كما هو الحال مع سائر مُركبات الستاتين، يجب على الأطباء أن يصفوا فلوفاستاتين بحذر في المرضى الذين لديهم قابلية لانحلال العضل المُخطط ومضاعفاته. يجب قياس مستويات كرياتين كينيز قبل البدء في إعطاء فلوفاستاتين في الحالات التالية:
- الضعف الكلوي
- نقص نشاط الغدة الدرقية
- وجود تاريخ شخصي أو عائلي عن اضطرابات عضلية وراثية
- وجود تاريخ سابق عن حدوث تسمم عضلي بمركبات الستاتين أو الفيبرات
- الإسراف في تناول الكحول
- التقيح
- انخفاض ضغط الدم
- الرضوح
- العمليات الجراحية الكُبرى
- الاضطرابات الشديدة في الأيض، أو في الغدد الصماء، أو في الإلكتروليتات
- الصرع غير الخاضع للسيطرة
- في المرضى المسنين (> ٧٠ سنة من العمر)، يجب أن يوضع في الاعتبار ضرورة إجراء هذا القياس نظراً لإمكانية وجود عوامل مؤهبة أخرى لانحلال العضل المخطط.

في مثل هذه الحالات، يتم الموازنة بين مخاطرة العلاج وبين الفائدة العلاجية المُتوقعة، ويوصى بالمراقبة الإكلينيكية.
إذا كانت مستويات CK مرتفعة بدرجة ملموسة عند خط البداية (> ٥ × ULN)، يجب أن يُعاد قياسها بعد ٥ إلى ٧ أيام لتأكيد النتائج.
إذا ظلت مستويات CK مُرتفعة بدرجة ملموسة (> ٥ × ULN)، لا ينبغي علاج المريض بواسطة الستاتين.

أثناء العلاج
إذا حدث ألم عضلي، أو ضعف عضلي، أو تقلصات عضلية في المرضى الذين يتلقون فلوفاستاتين، يجب قياس مستويات CK في البلازما لديهم. إذا وُجدت هذه المستويات مُرتفعة بدرجة ملموسة (> ٥ × ULN)، يجب وقف العلاج.
إذا كانت الأعراض العضلية شديدة وأدت إلى عناء يومي، يجب التفكير في وقف العلاج حتى إذا كان الارتفاع في مستويات CK ≤ ٥ × ULN.
إذا زالت الأعراض بعد ذلك وعادت مستويات CK إلى الطبيعي، يمكن التفكير في استئناف العلاج بفلوفاستاتين أو أي ستاتين آخر بأقل جرعة فعالة وتحت المراقبة الدقيقة.
قد يؤدي العلاج المتزامن بمثبطات أيزوإنزيمات CYP3A4، أو الفيبرات، أو سيكلوسبورين، إلى زيادة مخاطرة انحلال العضل المخطط.
وردت تقارير عن زيادة مخاطرة الاعتلال العضلي في المرضى الذين يتلقون أدوية أخرى مثبطة لإنزيم إتش إم جي – كو إيه ريداكتيز (HMG-CoA reductase) بالتزامن مع أدوية خامدة للمناعة (تشمل سيكلوسبورين)، أو فيبرات، أو حمض نيكوتينيك، أو إريثرومايسين، أو مشتقات الأزول المضادة للفطريات، بالاشتراك مع سيكلوسبورين (انظر «التآثرات»). وردت تقارير منعزلة في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث اعتلال عضلي عقب استعمال فلوفاستاتين بالتزامن مع سيكلوسبورين، وفلوفاستاتين مع كولشيسين. لذلك يجب توخي الحذر عند استعمال فلوفاستاتين في المرضى الذين يتلقون مثل هذا العلاج المتزامن (انظر «التآثرات»).
الأدوية المثبطة لإنزيم إتش إم جي – كو إيه ريداكتيز (HMG-CoA reductase)، ومشتقات الأزول المضادة للفطريات، تثبط التخليق الحيوي للكولسترول عند مراحل مختلفة. في المرضى الذين يتلقون سيكلوسبورين بالتزامن مع فلوفاستاتين، ويحتاجون أيضاً لعلاج بمادة من مجموعة الأزول، يجب مراقبة مستويات سكلوسبورين مراقبة دقيقة. المرضى الذين تحدث لديهم عدوى فطرية متزامنة، يُفضَّل عدم إعطائهم مُستحضرات تتآثر مع فلوفاستاتين.

استعمال مركبات الستاتين والآثار على أيض الجلوكوز
شوهدت زيادة في مستويات الهيموجلوبين الجلايكوزيلي (HbA1C) و/أو الجلوكوز الصيامي في البلازما، أثناء العلاج بمثبطات إنزيم HMG-CoA ريداكتيز (مركبات الستاتين). تم الإبلاغ أيضاً عن حدوث جديد لمرض السكر في المرضى الذين لديهم عوامل مخاطرة لمرض السكر.

فرط كولسترول الدم العائلي المتماثل الزيجوت
لا توجد بيانات متاحة عن استعمال فلوفاستاتين في المرضى المصابين بالمرض النادر المسمى فرط كولسترول الدم العائلي المتماثل الزيجوت.

الاستعمال في الأطفال
في الدراسات الإكلينيكية، ١١ مريضاً ممن يتلقون ليسكول تمت متابعتهم لمدة تصل إلى ٥ سنوات.
أجريت دراسات على فلوفاستاتين فقط في الأولاد الذين يبلغون من العمر ٩ – ١٦ سنة، وفي البنات بعد سن بدء الحيض اللاتي يبلغن من العمر ١٠ – ١٦ سنة، ممن لديهم فرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت (انظر «الخواص/ الآثار»).

التآثرات
بناء على نتائج الدراسات على مثبطات CYP3A4 التي تم إجراؤها في زجاجيات المُختبر (ميبفراديل) وفي الجسم الحي (إيتراكونازول وإريثرومايسين)، لا يُتوقع حدوث تآثرات دوائية هامة مع مثبطات CYP3A4، حيث أن CYP3A4 يلعب دوراً صغيراً في أيض فلوفاستاتين.
فضلاً عن ذلك فإن فلوفاستاتين لا يحفز ولا يثبط CYP3A4، لذلك فمن غير المتوقع أن تحدث تآثرات دوائية بين فلوفاستاتين وبين ركائز CYP3A4.

التآثرات مع الطعام
لا تحدث اختلافات واضحة في الآثار الخافضة للدهون عندما يتم إعطاء فلوفاستاتين مع وجبة المساء أو بعد وجبة المساء بأربع ساعات. نظراً لضآلة تأثير CYP3A4 على أيض فلوفاستاتين، فمن غير المتوقع أن تحدث تآثرات مع عصير الجريب فروت.

التآثرات الدوائية
آثار الأدوية الأخرى على فلوفاستاتين
مشتقات حمض الفيبريك (فيبرات) والنياسين (حمض نيكوتينيك): لم ينتج عن استعمال فلوفاستاتين بالتزامن مع جيمفيبروزيل أو نياسين (حمض نيكوتينيك) أي تأثير يُعتد به إكلينيكياً على التوافر الحيوي لفلوفاستاتين أو غيره من المواد الخافضة للدهون. عند إعطاء ليسكول بالتزامن مع بيزافيبرات يؤدي ذلك إلى زيادة التوافر الحيوي لفلوفاستاتين بنسبة ٥٠٪ تقريباً. حيث أنه قد شوهدت زيادة في مخاطرة الاعتلال العضلي في المرضى الذين يتلقون أدوية أخرى مثبطة لإنزيم HMG-CoA ريداكتيز بالتزامن مع أحد هذه المواد، لذلك يجب توخي الحذر عند استعمال هذه التوليفات (انظر «التحذيرات والاحتياطات»).

إيتراكونازول وإريثرومايسين: استعمال فلوفاستاتين بالتزامن مع المثبطات القوية لسيتوكروم P450 (CYP 3A4) إيتراكونازول وإريثرومايسين (تم فقط استقصاء جرعات مفردة) له آثار ضئيلة على التوافر الحيوي لفلوفاستاتين. نظراً لضآلة تأثير هذا الإنزيم على أيض فلوفاستاتين، فمن غير المتوقع أن يكون لسائر مثبطات CYP3A4 (مثلاً كيتوكونازول) تأثير كبير على التوافر الحيوي لفلوفاستاتين. فيما يختص بسيكلوسبورين، انظر أدناه.

فلوكونازول: عند إعطاء فلوفاستاتين للمتطوعين الأصحاء الذين سبق علاجهم بفلوكونازول (مثبط CYP2C9) أدى ذلك إلى زيادات في AUC و C_{max} بنسبة حوالي ٨٤٪ و ٤٤٪ على الترتيب. لذلك يجب توخي الحذر عند إعطاء فلوفاستاتين بالتزامن مع فلوكونازول.

سيكلوسبورين: تشير الدراسات في مرضى زرع الكلى إلى أن التوافر الحيوي لفلوفاستاتين (حتى ٤٠ مجم/ يوم) يزيد في المرضى الذي يتلقون نظاماً علاجياً ثابتاً وجيد التحمل من سيكلوسبورين (زيادة بنسبة ٩٤٪ في AUC الخاص بفلوفاستاتين). أظهرت نتائج دراسة أخرى تم فيها إعطاء ليسكول إكس إل (٨٠ مجم فلوفاستاتين) لمرضى الزرع الكلوي بالتزامن مع علاج ثابت بسيكلوسبورين، حدوث زيادة في AUC و C_{max} إلى الضعف بالمقارنة مع البيانات التاريخية في المتطوعين الأصحاء. لذلك يجب توخي الحذر عند استعمال هذه التوليفة (انظر "التحذيرات والاحتياطات").

راتنجات التبادل الأيوني: لا ينبغي إعطاء فلوفاستاتين لمدة ٤ ساعات على الأقل بعد إعطاء راتنج التبادل الأيوني (مثل كولستيرامين) لغرض تجنب التآثرات الناجمة عن ارتباط فلوفاستاتين بالراتنج.

ريفامبيسين: عند إعطاء فلوفاستاتين للمتطوعين الأصحاء الذين تلقوا علاجاً مسبقاً بريفامبيسين أدى ذلك إلى انخفاض التوافر الحيوي لفلوفاستاتين بنسبة ٥٠٪ تقريباً. ورغم أنه في الوقت الحالي لا يوجد دليل إكلينيكي على تغير مفعول فلوفاستاتين الخافض للدهون في المرضى الذين يتلقون ريفامبيسين كعلاج طويل الأمد (مثلاً لعلاج الدرن)، إلا أنه قد يلزم إجراء تعديل مناسب لجرعة فلوفاستاتين لغرض تحقيق الخفض المناسب لمستويات الدهون.

مضادات مستقبل الهستامين إتش ٢ (H_2) ومثبطات ضخ البروتونات: يؤدي استعمال فلوفاستاتين بالتزامن مع سيميتيدين، أو رانيتيدين، أو أوميبرازول إلى زيادة التوافر الحيوي لفلوفاستاتين (زيادة بنسبة ٢٤-٣٣٪ في AUC). غير أن هذه الزيادة ليست لها دلالة إكلينيكية. لم يتم إجراء دراسات على التآثر مع سائر مضادات مستقبل إتش ٢ (H_2) أو مثبطات ضخ البروتونات.

فينيتوين: إن ضآلة تأثير فينيتوين على الحرائك الدوائية لفلوفاستاتين تعني أنه لا يلزم تعديل جرعة فلوفاستاتين عند الاستعمال المشترك.

الأدوية القلبية الوعائية:
لا تحدث تآثرات يُعتد بها إكلينيكياً في الحرائك الدوائية عند إعطاء فلوفاستاتين بالتزامن مع بروبرانولول، أو لوسارتان، أو كلوبيدوجريل، أو ديجوكسين، أو أملوديبين. بناء على بيانات الحرائك الدوائية، لا يلزم إجراء مراقبة أو تعديل الجرعة عند إعطاء فلوفاستاتين بالتزامن مع هذه المواد.

آثار فلوفاستاتين على الأدوية الأخرى
سيكلوسبورين: لم تؤثر كبسولات ليسكول (٤٠ مجم فلوفاستاتين) وأقراص ليسكول إكس إل (٨٠ مجم فلوفاستاتين) على التوافر الحيوي لسيكلوسبورين عند إعطائها بالاشتراك مع سيكلوسبورين (انظر أيضاً *آثار الأدوية الأخرى على فلوفاستاتين*).

كولشيسين: لا توجد بيانات عن تآثر الحرائك الدوائية بين فلوفاستاتين وكولشيسين. غير أنه توجد تقارير عن حدوث سُمية عضلية، تشمل الألم العضلي، والضعف العضلي، وانحلال العضل المخطط، بالارتباط بالإعطاء المتزامن لكولشيسين.

فينيتوين: الحجم الإجمالي للتغيرات في الحرائك الدوائية لفينيتوين أثناء الاستعمال المتزامن مع فلوفاستاتين صغير نسبياً (الزيادة المقدرة في AUC عند حالة الثبات = ٣٣٪ تقريباً). غير أن هذه الزيادة قد تكون ذات دلالة إكلينيكية في المرضى الذين يحتاجون إلى مستويات عالية من فينيتوين للسيطرة على النوبات. باستثناء هذه الحالات، فإن المتابعة الروتينية لمستويات فينيتوين في البلازما تكون كافية عند إعطائه بالتزامن مع فلوفاستاتين.

وارفارين وسائر مشتقات الكومارين: في المتطوعين الأصحاء، لم يؤدِ استعمال جرعة مفردة من فلوفاستاتين بالتزامن مع وارفارين إلى حدوث أي اختلافات في المستويات في البلازما أو في أزمنة البروثرومبين بالمقارنة مع استعمال وارفارين بمفرده. غير أنه قد وردت تقارير نادرة جداً عن حدوث حالات منعزلة من النزف و/أو زيادة أزمنة البروثرومبين في المرضى الذين يتلقون فلوفاستاتين بالتزامن مع وارفارين أو مع سائر مشتقات الكومارين. لذلك يوصَى بمراقبة أزمنة البروثرومبين عند البدء في استعمال فلوفاستاتين، أو عند إنهاء استعماله، أو عند تغيير الجرعة، في المرضى الذين يتلقون وارفارين أو سائر مشتقات الكومارين. لا توجد دراسات عن التآثر مع مضادات التجلط المستخدمة في سويسرا (أسينوكومارول، فينبروكومون).

الأدوية التي تؤخذ بالفم لعلاج مرض السكر: في المرضى الذين يتلقون مركبات السلفونيل يوريا بالفم (جليبنكلاميد، تولبيوتاميد) لعلاج مرض السكر غير المعتمد على الأنسولين (النوع ٢) (NIDDM)، لا يؤدي الاستعمال المتزامن لفلوفاستاتين إلى تغير ملموس في السيطرة على سكر الدم.
في مرضى NIDDM الذين يُعالَجون بجليبنكلاميد (عدد = ٣٢)، أدى الاستعمال المتزامن لفلوفاستاتين (٤٠ مجم مرتين يومياً لمدة ١٤ يوماً) إلى زيادة C_{max} و AUC و $T_{1/2}$ لجليبنكلاميد تقريباً بنسبة ٥٠٪، و ٦٩٪، و ١٢١٪، على الترتيب. أدى جليبنكلاميد (٥ إلى ٢٠ مجم يومياً) إلى زيادة متوسط C_{max} و AUC لفلوفاستاتين بنسبة ٤٤٪، و ٥١٪، على الترتيب. في هذه الدراسة لم تحدث تغيرات في مستويات الجلوكوز، أو الأنسولين، أو الببتيد C. غير أنه يجب الاستمرار في مراقبة المرضى الذين يتلقون علاجاً متزامناً بجليبنكلاميد وفلوفاستاتين عندما تُزاد جرعة فلوفاستاتين لديهم إلى ٨٠ مجم في اليوم.

كلوبيدوجريل: لم يؤثر فلوفاستاتين على مفعول كلوبيدوجريل المضاد لتكدس الصفيحات. وبالتالي يمكن إعطاء فلوفاستاتين وكلوبيدوجريل بالتزامن معاً بدون أي تعديلات في الجرعة.

الحمل/ الإرضاع
الحمل
نظراً لأن مثبطات إنزيم إتش إم جي – كو إيه ريداكتيز (HMG-CoA reductase) تقلل تخليق الكولسترول، وربما أيضاً مواد أخرى نشطة بيولوجياً مشتقة من الكولسترول، فإنها قد تسبب الأذى للجنين أو الرضيع. لذلك يُحظر استعمال مثبطات إنزيم HMG-CoA ريداكتيز أثناء الحمل والإرضاع، وكذلك في النساء القادرات على الإنجاب ولا يستعملن وسيلة مضمونة لمنع الحمل. إذا حدث حمل أثناء العلاج، يجب وقف استعمال الدواء.

الإرضاع
لا توجد بيانات عن إفراز فلوفاستاتين في لبن الثدي، لذلك يجب عدم استعمال المُستحضر في النساء المرضعات.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
قد تضعف ردود أفعال المريض وقدرته على القيادة واستخدام الأدوات وتشغيل الآلات بسبب الآثار المناوئة الممكنة.

الآثار المناوئة
تم تعريف معدلات التكرار كما يلي: *شائع جداً* (≥ ١/١٠)، *شائع* (≥ ١/١٠٠ إلى < ١/١٠)، *غير شائع* (≥ ١/١٠٠٠ إلى < ١/١٠٠)، *نادراً* (≥ ١/١٠٠٠٠ إلى < ١/١٠٠٠) *نادراً جداً* (< ١/١٠٠٠٠).
الآثار المناوئة الأكثر شيوعاً في التقارير هي الأعراض الهضمية الطفيفة، والأرق، والصداع.

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي
نادراً جداً: نقص الصفيحات.

اضطرابات الجهاز المناعي
نادراً جداً: تفاعلات استهدافية.

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع: صداع، تعب، أرق، دوار.
نادراً جداً: تشوش حسي، خلل حسي، نقص حسي، ومن المعروف أنها تحدث أيضاً مع الاضطرابات الموجودة أصلاً في أيض الدهون؛ اعتلال عصبي متعدد.

اضطرابات وعائية
نادراً جداً: التهاب الأوعية.

اضطرابات هضمية
شائع: عُسر هضم، ألم بطني، غثيان، حرقة الفؤاد، إمساك، انتفاخ، إسهال.
نادراً جداً: التهاب البنكرياس.

اضطرابات كبدية مرارية (انظر «التحذيرات والاحتياطات»)
نادراً جداً: التهاب كبدي.

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية
نادراً: تفاعلات حساسية مفرطة مثل الطفح، أو الشرى (الأرتيكاريا).
نادراً جداً: تفاعلات جلدية أخرى (مثل الإكزيما، الالتهاب الجلدي، الطفح الفقاعي)، وذمة الوجه، وذمة وعائية، تفاعلات شبيهة بالذأب الحمامي.

اضطرابات هيكلية عضلية (انظر «التحذيرات والاحتياطات»).
نادراً: ألم عضلي، ضعف عضلي، اعتلال عضلي.
نادراً جداً: التهاب عضلي، انحلال العضل المخطط، متلازمة شبيهة بالذأب.
انحلال العضل المخطط هو أثر مناوئ قد يكون مهدداً للحياة.
في حالات منعزلة حدثت أعراض تُصيب وتر أخيليس (العرقوب)، مصحوبة في حالات نادرة بتمزق وتر أخيليس.

الفحوصات
شائع: زيادة كرياتين فوسفوكيناز في الدم، زيادة إنزيمات الترانسأميناز في الدم.

آثار مناوئة أخرى من البلاغات التلقائية والحالات المنشورة في التقارير (معدل التكرار غير معروف)
الآثار المناوئة التالية مستمدة من خبرة ما بعد التسويق مع ليسكول من خلال البلاغات التلقائية والحالات المنشورة في التقارير. حيث أن هذه التفاعلات قد تم الإبلاغ عنها بشكل تطوعي من فئة غير مؤكدة الحجم، لذلك فإنه لا يمكن تقدير معدل تكرارها بشكل موثوق به، وبالتالي يتم تصنيف معدل تكرارها بأنه غير معروف. الآثار المناوئة مذكورة طبقاً لفئات الأجهزة والأعضاء في MedDRA. داخل كل فئة من الأجهزة والأعضاء، الآثار مذكورة وفقاً لشدتها.

اضطرابات كبدية مرارية
فشل كبدي.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي
خلل في وظيفة الانتصاب.

الأطفال والمراهقون
في تجربتين إكلينيكيتين، كان نمط أمان فلوفاستاتين في الأطفال والمراهقين الذين لديهم فرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت مماثلاً لما يحدث في البالغين. في كلتا التجربتين الإكلينيكيتين، استمر جميع الأطفال والمراهقين في نموهم الطبيعي ونضجهم الجنسي الطبيعي.

النتائج المعملية: حدثت تغيرات في الكيمياء الحيوية الخاصة بوظيفة الكبد بالارتباط باستعمال مثبطات إنزيم إتش إم جي – كو إيه ريداكتيز (HMG-CoA reductase) والأدوية الأخرى الخافضة للدهون. ثبت حدوث ارتفاعات في مستويات الترانسأميناز في المصل إلى أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي (ULN) في عدد قليل من المرضى (١-٢٪). وتم الإبلاغ عن حدوث ارتفاعات كبيرة في مستويات CK إلى أكثر من ٥ × ULN في عدد قليل جداً من المرضى (٠,٣-١,٠٪).

تجاوز الجرعة
في دراسة مضبوطة بالعلاج المموه تضمنت ٤٠ مريضاً يعانون من ارتفاع الكولسترول في الدم، كانت القدرة جيدة على تحمل جرعات تصل إلى ٣٢٠ مجم/ يوم (عدد = ٧ لكل مجموعة جرعة) تم تناولها على هيئة ليسكول إكس إل (٨٠ مجم أقراص ممتدة الانطلاق) على مدى أسبوعين.
لا توجد توصيات خاصة يمكن تقديمها بشأن علاج تجاوز الجرعة. في حالة تجاوز الجرعة، يجب علاج الأعراض واتخاذ الإجراءات الداعمة حسب اللازم. يجب مراقبة اختبارات الوظيفة الكبدية، ومستويات CK في المصل.

الخواص/ الآثار
الكود ATC: C10A A04

آلية المفعول
فلوفاستاتين هو عامل تخليقي تماماً خافض للكولسترول، وهو مثبط تنافسي لإنزيم إتش إم جي – كو إيه ريداكتيز (HMG-CoA reductase)، أي الإنزيم الذي يحفز تحويل هيدروكسي ميثيل جلوتاريل كوإنزيم إيه (HMG-CoA) إلى ميفالونات، الذي هو طليعة مركبات الستيرول، والتي تشمل الكولسترول.
يزاول فلوفاستاتين تأثيره الأساسي في الكبد. وهو رزيم، يتكون أساساً من اثنين إريثرو إينانتيومر، أحدهما فقط هو المسئول عن مفعوله الدوائي. يؤدي تثبيط التخليق الحيوي للكولسترول إلى خفض الكولسترول في الخلايا الكبدية، مما يحفز إنتاج مستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، وبالتالي يزيد من التقاط حبيبات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL). تؤدي هذه الآليات في النهاية إلى خفض تركيز الكولسترول في البلازما.

الآثار الدوائية
في المرضى الذين يعانون من ارتفاع الكولسترول في الدم أو النوع المختلط من اختلال دهون الدم، يؤدي فلوفاستاتين إلى خفض الكولسترول الإجمالي (Total-C)، وكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C)، وأبوليبوبروتين بي (apo-B)، والجلسريدات الثلاثية (TG)، بينما يؤدي إلى زيادة كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL-C). تظهر الاستجابة العلاجية بشكل واضح خلال أسبوعين، ويتم تحقيق الاستجابة القصوى خلال أربعة أسابيع من بدء العلاج، ويستمر التأثير أثناء العلاج طويل الأمد.

الفاعلية الإكلينيكية
في ثلاث دراسات متعددة المراكز، مزدوجة السرية، ومضبوطة بالعلاج النشط، في حوالي ١٧٠٠ مريضاً يعانون من ارتفاع الكولسترول الابتدائي بالدم أو النوع الابتدائي المختلط من اختلال دهون الدم، تمت المقارنة بين ليسكول إكس إل (٨٠ مجم/ يوم) وبين ليسكول (٤٠ مجم قبل النوم أو ٤٠ مجم مرتين يومياً) على مدى ٢٤ أسبوعاً من العلاج. معدلات الاستجابة عقب تحقيق الاستجابة العلاجية القصوى مبينة في الجدول ١ مع ليسكول مرة واحدة يومياً (متوسط خفض LDL-C = ٢٦٪) وليسكول إكس إل (متوسط خفض LDL-C = ٣٦٪).

الجدول ١: معدلات الاستجابة كنسبة مئوية لخفض LDL-C بعد ٤ أسابيع (بيانات تجميعية من الدراسات الثلاث المقارنة)

٪ معدل الاستجابة	≥ ١٥٪	≥ ٣٠٪	≥ ٣٥٪	≥ ٤٠٪
ليسكول (٤٠ مجم، مرة واحدة يومياً)	٨٤,٨	٣٩,٠	١٩,٧	٩,١
ليسكول إكس إل (٨٠ مجم، مرة واحدة يومياً)	٩٥,٩	٧٣,٥	٥٨,٠	٤٠,٢

في هذه الدراسات، أدى كل من ليسكول وليسكول إكس إل إلى خفض ملموس في الكولسترول الإجمالي (Total-C)، وكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C)، وأبوليبوبروتين بي (apo-B)، والجلسريدات الثلاثية (TG) وإلى زيادة كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL-C)، بطريقة مرتبطة بالجرعة بعد ٢٤ أسبوعاً من العلاج (انظر الجدول ٢).

الجدول ٢: متوسط التغير عن خط البداية بعد ٢٤ أسبوعاً (جميع المرضى)

المُستحضر الدوائي	Total-C	LDL-C	HDL-C	HDL-C (خط البداية ≤ ٣٥ مجم/ ديسيلتر)	Apo-B	TG*
ليسكول (٤٠ مجم، مرة واحدة يومياً)	–١٧٪	–٢٥٪	+٦٪	+١٠٪	–١٨٪	–١٢٪
ليسكول إكس إل (٨٠ مجم، مرة واحدة يومياً)	–٢٣٪	–٣٤٪	+٩٪	+١٤٪	–٢٦٪	–١٩٪

* وسيط النسبة المئوية للتغير

من بين الـ ٨٥٧ مريضاً الذين وقع تصنيفهم بالتوزيع العشوائي في مجموعة ليسكول إكس إل، كان لدى ٢٧١ النوع الابتدائي المختلط من اختلال دهون الدم (النوع فريدريكسون ٢ب) والذي يتم تعريفه بأن مستويات الجلسريدات الثلاثية في البلازما عند خط البداية ≥ ٢٠٠ مجم/ ديسيلتر، وقد حدث لهؤلاء انخفاض في الجلسريدات الثلاثية يبلغ في وسيطه ٢٥٪. في هؤلاء المرضى، أدى ليسكول إكس إل إلى زيادة ملموسة في كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL-C) بنسبة ١٣٪. وكان هذا الأثر أكثر وضوحاً في المرضى الذين كانت لديهم مستويات منخفضة جداً من كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL-C) عند خط البداية (مثلاً < ٣٥ مجم/ ديسيلتر)، وكان متوسط زيادة كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL-C) لديهم ١٦٪. وقد تم أيضاً تحقيق انخفاض ملموس في الكولسترول الإجمالي (Total-C)، وكولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C)، وأبوليبوبروتين B (انظر الجدول ٣). (المرضى الذين لديهم الجلسريدات الثلاثية > ٤٠٠ مجم/ ديسيلتر تم استبعادهم من هذه الدراسات).

الجدول ٣: متوسط التغير عن خط البداية بعد ٢٤ أسبوعاً (النوع الابتدائي المختلط من اختلال دهون الدم)

المُستحضر الدوائي	Total-C	LDL-C	HDL-C	Apo-B	TG*
ليسكول (٤٠ مجم، مرة واحدة يومياً)	–١٧٪	–٢٣٪	+٧٪	–١٧٪	–١٨٪
ليسكول إكس إل (٨٠ مجم، مرة واحدة يومياً)	–٢٤٪	–٣٣٪	+١٣٪	–٢٤٪	–٢٥٪

* وسيط النسبة المئوية للتغير.

في دراسة البروتين الدهني وتصلب الشرايين التاجية (LCAS)، تم تقييم تأثير فلوفاستاتين على تصلب الشرايين التاجية باستخدام التصوير الكمي للأوعية التاجية في مرضى من الذكور والإناث (٣٥ إلى ٧٥ سنة من العمر) لديهم مرض بالشريان التاجي مع ارتفاع طفيف إلى متوسط في كولسترول الدم (كولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL-C عند خط البداية: ١١٥-١٩٠ مجم/ ديسيلتر أو ٣,٠-٤,٩ مللي مول/ لتر). في هذه الدراسة الإكلينيكية المزدوجة السرية العشوائية التوزيع والمضبوطة بالعلاج المموه، تم إعطاء ٤٢٩ مريضاً إما ٢٠ مجم فلوفاستاتين مرتين يومياً أو علاج مموه بالإضافة إلى العلاج القياسي. وتم تقييم تصوير الأوعية عند خط البداية وبعد مرور ٢,٥ سنة. أدى فلوفاستاتين إلى إبطاء ملموس في تدهور آفات تصلب الشرايين التاجية والذي تم قياسه على أساس التغير في القطر التجويفي الأدنى لنفس المريض (MLD، نقطة الانتهاء الابتدائية)، أو النسبة المئوية لتضيق القطر، أو تكوين آفات جديدة.
في دراسة التدخل الوقائي باستخدام ليسكول (LIPS)، تم تقييم تأثير فلوفاستاتين على الأحداث القلبية الجوهرية المناوئة (MACE) في المرضى من الذكور والإناث (١٨-٨٠ سنة من العمر) الذين يعانون من مرض قلبي تاجي مع نطاق واسع من مستويات الكولسترول (الكولسترول الإجمالي عند خط البداية: ٣,٥-٧,٠ مللي مول/ لتر). في هذه الدراسة المزدوجة السرية، العشوائية التوزيع، المضبوطة بالعلاج المموه، أدى فلوفاستاتين (عدد = ٥٤٢)، بجرعة ٨٠ مجم/ يوم لمدة ٤ سنوات، إلى تقليل يُعتد به (p = ٠,٠٤٥) في الحاجة إلى عمليات إضافية لإعادة تكوين الأوعية التاجية في المرضى بمرض تاجي، بالمقارنة مع العلاج المموه (عدد = ٤٢٥). وكانت الآثار المفيدة واضحة بصفة خاصة في مرضى السكر والمرضى الذين لديهم مرض في أوعية متعددة. لم يؤدِ العلاج بفلوفاستاتين إلى تقليل مخاطرة الوفاة لأسباب قلبية و/أو احتشاء عضلة القلب (p = ٠,٩٥٨).

الأطفال والمراهقون
في دراستين مفتوحتي العنوان، مع معايرة الجرعة (ZA01 و ٢٣٠١)، تم تقييم فاعلية وأمان ٢٠ إلى ٨٠ مجم فلوفاستاتين لمدة سنتين لكل دراسة في إجمالي ١١٣ طفلاً ومراهقاً لديهم فرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت.
شارك في الدراستين أولاد تتراوح أعمارهم بين ٩ و ١٢ سنة (ZA01) وأولاد وبنات بعد سن بدء الحيض تتراوح أعمارهم بين ١٠ و ١٦ سنة (٢٣٠١) لديهم تشخيص مؤكد لفرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت، ويتم تعريفه كما يلي:
- مستويات LDL-C ≥ ١٩٠ مجم/ ديسيلتر (٤,٩ مللي مول/ لتر)،
- أو مستويات LDL-C ≥ ١٦٠ مجم/ ديسيلتر (٤,١ مللي مول/ لتر) مع عامل أو أكثر من عوامل المخاطرة (تاريخ عائلي عن مرض قلبي تاجي سابق لأوانه [CHD]، تدخين، ارتفاع ضغط الدم، التأكد من أن كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة [HDL-C] < ٣٥ مجم/ ديسيلتر، مرض السكر)
- أو إثبات وجود عيب في الحمض النووي الديوكسي ريبوزي (DNA) لمستقبل LDL-C ومستويات LDL-C > ١٦٠ مجم/ ديسيلتر (٤,١ مللي مول/ لتر) مع مستويات الجلسريدات الثلاثية في المصل ٦٠٠ مجم/ ديسيلتر أو أقل.

كان معيار الاستبعاد الأساسي هو المرضى بفرط كولسترول الدم العائلي المتماثل الزيجوت؛ الأشكال الثانوية من اختلال البروتينات الدهنية في الدم؛ مستويات الجلسريدات الثلاثية في المصل > ٦٠٠ مجم/ ديسيلتر؛ مستويات ALT أو AST أو الكرياتينين > ١,٥ × ULN (الحد الأعلى للطبيعي) CK في المصل أو TSH في المصل > ٢ × ULN مؤشر كتلة الجسم (BMI) > ٣٠ كجم/ م².
كانت الجرعة الابتدائية من فلوفاستاتين ٢٠ مجم في الأسبوع الأول؛ وتمت زيادتها بالتدريج (على فترات كل ٦ أسابيع) إلى ٤٠ مجم ثم إلى ٨٠ مجم (كبسولتين ٤٠ مجم أو قرص واحد ٨٠ مجم ممتد الانطلاق) إذا كانت مستويات LDL-C > ٣,٢ مللي مول/ لتر أو ٣,٤ مللي مول/ لتر، على الترتيب.
أدى فلوفاستاتين إلى خفض يُعتد به لمستويات الكولسترول الإجمالي، و LDL-C، والجلسريدات الثلاثية (TG)، و Apo B، وزيادة يُعتد بها لـ HDL-C في البلازما، خلال سنتين من المتابعة (انظر الجدول ٤).

الجدول ٤: تأثير فلوفاستاتين الخافض للدهون في الأطفال والمراهقين الذين لديهم فرط كولسترول الدم العائلي المتغاير الزيجوت

الدراسة ZA 01 (أولاد قبل سن البلوغ)	خط البداية (مللي مول/ لتر) عدد = ٢٩	الشهر ٢٤ (مللي مول/ لتر) عدد = ٢٧	متوسط ٪ التغير عن خط البداية (CI ٩٥٪) عدد = ٢٧
كولسترول LDL [متوسط (SD)]	٥,٨ (١,٤)	٤,٢ (١,٥)	–٢٧,٠٪ (–٣٤,٧٪، –١٩,٤٪)
الكولسترول الإجمالي [متوسط (SD)]	٧,٧ (١,٤)	٥,٩ (١,٥)	–٢١,١٪ (–٢٦,٨٪، –١٥,٤٪)
كولسترول HDL [متوسط (SD)]	١,٤ (٠,٣)	١,٤ (٠,٤)	١,٣٪ (–٨,٠٪، ١٠,٧٪)
الجلسريدات الثلاثية [وسيط (نطاق)]	٠,٨ (٠,٤-٢,٥)	٠,٧ (٠,٤-٢,٨)	–٧,٠٪ (–٢٢,١٪، ٨,٠٪)
الدراسة ٢٣٠١ (قبل سن البلوغ، عند سن البلوغ، بعد سن البلوغ)	**خط البداية (مللي مول/ لتر) عدد = ٨٤**	**الشهر ٢٤ (مللي مول/ لتر) عدد = ٨٤**	**متوسط ٪ التغير عن خط البداية (CI ٩٥٪) عدد = ٨٤**
كولسترول LDL [متوسط (SD)]	٦,٠ (١,٢٧)	٤,١ (١,١٤)	–٣٠,٥٪ (–٣٤,٨٪، –٢٦,٢٪)
الكولسترول الإجمالي [متوسط (SD)]	٧,٧ (١,٣٣)	٥,٨ (١,١٦)	–٢٣,٦٪ (–٢٧,٢٪، –١٩,٩٪)
كولسترول HDL [متوسط (SD)]	١,٢ (٠,٢٣)	١,٣ (٠,٢٣)	٥,٠٪ (١,٦٪، ٨,٥٪)
الجلسريدات الثلاثية [وسيط (نطاق)]	٠,٩٣ (٠,٥-٣,٠)	٠,٨٤ (٠,٤-٢,٤)	–٥,٢٪ (–١٣,٢٪، ٢,٧٪)

في كلتا الدراستين، استمر جميع المرضى في نموهم الطبيعي ونضجهم الجنسي الطبيعي.
لم تُجرَ دراسات على فلوفاستاتين في الأطفال تحت ٩ سنوات من العمر.
لم تسمح هذه الدراسات باستقراء النتائج القلبية الوعائية المترتبة على البدء المبكر للعلاج بالستاتين في الأطفال.

الحرائك الدوائية
الامتصاص
يُمتص فلوفاستاتين بسرعة وبالكامل (٩٨٪) عقب إعطاء محلول بالفم للمتطوعين الأصحاء الصائمين. عقب إعطاء أقراص ليسكول إكس إل الممتدة الانطلاق عن طريق الفم، يكون معدل الامتصاص أبطأ بالمقارنة مع الكبسولات (t_{max} مع ليسكول إكس إل حوالي ٣ ساعات، t_{max} مع ليسكول حوالي ساعة واحدة)، بينما يزيد متوسط زمن البقاء لفلوفاستاتين حوالي ٤ ساعات. يؤدي تناول الدواء بعد إحدى الوجبات إلى إبطاء امتصاص المادة الفعالة. يتم بلوغ تركيزات الذروة في البلازما بعد حوالي ساعة واحدة من تناول كبسولة واحدة ليسكول/ ليسكول مايت. وتكون تركيزات الذروة في البلازما حوالي ١٤٠ و ٣٦٥ نانوجرام/ ملليلتر على الترتيب.
تظل المساحة تحت المنحنى (AUC) ثابتة سواء تم تناول فلوفاستاتين مع وجبة مسائية منخفضة الدهون أو بعدها بأربع ساعات. يبلغ التوافر الحيوي المطلق لليسكول/ ليسكول مايت، والذي يتم حسابه من التركيزات الجهازية بالدم، ٢٤٪. بعد تناول وجبة مرتفعة الدهون يزيد التوافر الحيوي بنسبة ٥٠٪ تقريباً. الحرائك الدوائية لفلوفاستاتين غير خطية؛ وتؤدي مضاعفة الجرعة من ٤٠ إلى ٨٠ مجم (كبسولة واحدة ليسكول ٤٠ مجم مرتين يومياً) إلى زيادة بنسبة ٥٠٪ تقريباً في AUC و C_{max} (تأثير المرور الأول القابل للتركيز). تكون AUC و C_{max} أقل بشكل ملحوظ عقب تناول ليسكول إكس إل بالمقارنة مع ليسكول (تأثير المرور الأول أعلى بسبب تأخر انطلاق فلوفاستاتين). يبلغ التوافر الحيوي لليسكول إكس إل (٨٠ مجم) حوالي ٢٥٪ من التوافر الحيوي لليسكول (كبسولتين ٤٠ مجم).

التوزيع
يبلغ حجم التوزيع الظاهري (Vz/f) ٣٣٠ لتراً. أكثر من ٩٨٪ من الدواء الساري في الدورة الدموية مرتبط ببروتينات البلازما، وهذا الارتباط لا يتأثر سواء بتركيز فلوفاستاتين أو وارفارين، أو حمض ساليسيليك، أو جليبنكلاميد.

الأيض
يزاول فلوفاستاتين تأثيره الأساسي في الكبد، وهو أيضاً العضو الأساسي لأيضه. المكونات الأساسية السارية في الدم هي المادة الفعالة والمُيض غير النشط دوائياً ن-ديسأيزوبروبيل- حمض بروبيونيك. المُيضات الهيدروكسيلية لها نشاط دوائي ولكنها لا تسري في الدم.
يوجد العديد من المسارات البديلة لسيتوكروم بي ٤٥٠ (CYP450) للتحول الحيوي لفلوفاستاتين، وأيض فلوفاستاتين غير حساس نسبياً لتثبيط CYP450، وهذا أحد الأسباب الرئيسية للعديد من التآثرات الدوائية المناوئة.
قامت العديد من الدراسات التفصيلية في زجاجيات المختبر بقياس قدرة فلوفاستاتين التثبيطية على أيزوإنزيمات CYP الشائعة. وقد أثبتت أن فلوفاستاتين مثبط قوي لإنزيم CYP2C9 وبالتالي فهو يؤثر على أيض المواد التي تؤيض بواسطة CYP2C9. ورغم أن هذه الدراسات أثبتت إمكانية حدوث تآثر تنافسي بين فلوفاستاتين وبين ركائز CYP2C9 مثل ديكلوفيناك، فينيتوين، تولبيوتاميد، وارفارين، إلا أن البيانات الإكلينيكية تشير إلى أنه من غير المتوقع أن يحدث هذا التآثر (انظر "التآثرات").
نظراً لضآلة مشاركة إنزيم CYP3A4 في أيض فلوفاستاتين، فمن غير المتوقع أن تؤثر مثبطات CYP3A4 على إجمالي أيض فلوفاستاتين.
كذلك من غير المتوقع أن تتأثر ركائز CYP3A4 بفلوفاستاتين لأنه لا يُعرَف عنه أنه يحفز أو يثبط CYP3A4 (IC50 < ١٠٠ ميكرومول).

الإطراح
عقب إعطاء ^{3}H- فلوفاستاتين لمتطوعين أصحاء، تم استرداد حوالي ٦٪ من النشاط الإشعاعي في البول و ٩٣٪ في البراز، وكان فلوفاستاتين مسئولاً عن أقل من ٢٪ من إجمالي النشاط الإشعاعي الذي تم إخراجه. تم حساب التصفية من البلازما (CL/F) في الإنسان بالقيمة ١,٨ ± ٠,٨ لتر/ دقيقة. ولم تدل التركيزات في البلازما عند حالة الثبات على حدوث تراكم عقب إعطاء ٨٠ مجم يومياً. عقب إعطاء ٤٠ مجم فلوفاستاتين بالفم، كان العمر النصفي النهائي ٢,٣ ± ٠,٩ ساعة.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
حيث أن فلوفاستاتين يتم إخراجه أساساً عن طريق الصفراء، وهو يتعرَّض لقدر كبير من الأيض قبل الجهازي، لذلك لا يمكن استبعاد إمكانية حدوث تراكم في مرضى الضعف الكبدي (انظر «موانع الاستعمال» و «التحذيرات والاحتياطات»).
في المعتاد لا تتأثر تركيزات فلوفاستاتين في البلازما بسن المريض أو نوعه. غير أنه قد لوحظ ميل إلى زيادة الاستجابة للعلاج في النساء وفي المرضى المسنين.

البيانات قبل الإكلينيكية
السرطنة
مع تركيزات من فلوفاستاتين في البلازما أعلى بحوالي ٩ أو ١٣ أو ٢٦ أو ٣٥ ضعف التركيزات في الإنسان عقب جرعة ٤٠ مجم بالفم، حدثت لدى الجرذان أورام حليمية للخلايا الحرشفية بالجزء الأمامي من المعدة، كما حدثت حالة سرطان واحدة في الجزء الأمامي من المعدة مع مستوى الجرعة ٢٤ مجم/ كجم / يوم. غير أنه تم تفسير ذلك بأنه ناتج عن فرط التنسج المزمن الناتج عن التلامس المباشر مع فلوفاستاتين أكثر منه كتأثير جهازي (سُمي جيني). بالإضافة إلى ذلك، شوهدت زيادة في معدل حدوث الأورام الجريبية الغدية والسرطانية للغدة الدرقية في ذكور الجرذان التي تم إعطاؤها في البداية ١٨ مجم/ كجم / يوم لمدة سنة واحدة، ثم ٢٤ مجم/ كجم / يوم لمدة سنة أخرى. وكانت زيادة هذه الأورام في ذكور الجرذان التي تلقت فلوفاستاتين متوافقة مع النتائج المختصة بالنوع مع سائر مثبطات إنزيم HMG-CoA ريداكتيز. لم يتم الإبلاغ عن حدوث أورام كبدية غدية أو سرطانية مع فلوفاستاتين.
تم إجراء دراسة للسرطنة في الفئران مع مستويات الجرعة ٠,٣ و ١٥ و ٣٠ مجم/ كجم / يوم، وقد أظهرت، كما في الجرذان، حدوث زيادة يُعتد بها إحصائياً في الأورام الحليمية للخلايا الحرشفية بالجزء الأمامي من المعدة في الذكور والإناث مع الجرعة ٣٠ مجم/ كجم / يوم، وفي الإناث مع الجرعة ١٥ مجم/ كجم / يوم. هذه الجرعات تقابل مستويات للدواء في البلازما حوالي ٠,٢ و ١٠ و ٢١ ضعف المستويات في الإنسان عقب جرعة ٤٠ مجم بالفم.
تم تكرار دراسة السرطنة في الفئران مع مستويات جرعة بالفم ٥٠ و ١٥٠ و ٣٥٠ مجم/ كجم/ يوم، ولم يوجد دليل على زيادة حدوث الأورام مع هذه الجرعات، ولكن وُجد فرط تقرن وفرط تنسج في الظهارة الحرشفية.

التطفير
تم إجراء دراسات موسعة على فلوفاستاتين في زجاجيات المختبر وفي الجسم الحي - سواء مع أو بدون تنشيط أيضي - لقياس القدرة على التطفير. لم تدل أي من أنظمة الاختبار على وجود قدرة تطفيرية.
وقد تم استخدام أنظمة الاختبار التالية: اختبار إيمس باستخدام سلالات مطفرة من سالمونيلا تايفيميوريوم أو إيشريشيا كولاي، قياس التحول الخبيث في خلايا BALB/3T3، تخليق الحمض النووي DNA غير المجدول في الخلايا الكبدية الابتدائية للجرذان، اختبارات الزيغ الكروموسومي في الخلايا V79، اختبارات HGPRT في خلايا V79 للهامستر الصيني، واختبارات النواة الدقيقة في الفئران والجرذان.

السمية التناسلية
في دراسات في الجرذان مع مستويات جرعة في الإناث ٠,٦ و ٢ و ٦ مجم/ كجم / يوم، وفي الذكور ٢ و ١٠ و ٢٠ مجم/ كجم / يوم، لم يحدث ضعف في الخصوبة أو في الأداء التناسلي مع أي من الجرعات المذكورة. وقد أظهرت دراسات المسخ في الجرذان والأرانب حدوث سمية للأم مع الجرعات العالية، ولكن لم يوجد دليل على إمكانية حدوث سمية للجنين أو مسخ.
في دراسة تم فيها إعطاء إناث الجرذان ١٢ و ٢٤ مجم/ كجم / يوم فلوفاستاتين خلال الثلث الأخير من الحمل، لوحظ موت الأمهات حول فترة الولادة، وكذلك موت الأجنة والجراء حديثة الولادة. لم تحدث آثار على الأمهات أو الأجنة مع الجرعة المنخفضة ٢ مجم/ كجم / يوم.
تم تأكيد هذه النتائج في دراسة ثانية تضمنت جرعات ٢ و ٦ و ١٢ و ٢٤ مجم/ كجم / يوم. ثم تم إجراء دراسة مُعدّلة لمرحلة ما حول الولادة وما بعد الولادة باستخدام ١٢ و ٢٤ مجم/ كجم / يوم. في هذه الدراسة، تم إعطاء أو منع إعطاء حمض ميفالونيك، وهو مادة متوسطة في التخليق الحيوي للكولسترول. أدى الإعطاء المتزامن لحمض ميفالونيك إلى وقاية كاملة من موت الأمهات والمواليد. وهذا دليل غير مباشر على التأثير الدوائي لفلوفاستاتين (تثبيط إنزيم HMG-CoA ريداكتيز وبالتالي تثبيط تخليق حمض ميفالونيك)، والذي يكون أقوى أثناء الحمل.

معلومات أخرى
العمر الرفي
لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين
كبسولات ليسكول وليسكول مايت: تُحفَظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٢٥°م. أقراص ليسكول إكس إل ممتدة الانطلاق: تُحفَظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٣٠°م.
يُحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

أحجام العبوات
أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع
انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات
أكتوبر ٢٠١٢

(م) = علامة تجارية مسجلة
نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب.