

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvastatine Sandoz 20 mg, harde capsules
Fluvastatine Sandoz 40 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluvastatine Sandoz 20 mg:
Elke harde capsule bevat 21,06 mg fluvastatinenatrium, overeenkomend met 20 mg fluvastatine.

Fluvastatine Sandoz 40 mg:
Elke harde capsule bevat 42,12 mg fluvastatinenatrium, overeenkomend met 40 mg fluvastatine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Fluvastatine Sandoz 20 mg:
Bruin gekleurde harde gelei capsule die gebroken wit tot lichtgeel poeder bevat.

Fluvastatine Sandoz 40 mg:
Bruin gekleurde harde gelei capsule die gebroken wit tot lichtgeel poeder bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dyslipidemie

De behandeling van volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als adjuvans bij dieet wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. beweging, gewichtsafname) onvoldoende is.

Secundaire preventie bij coronaire hartziekte

Secundaire preventie van Major Adverse Cardiac Events (hartdood, niet-fataal myocardinfarct en coronaire revascularisatie) bij patiënten met coronairlijden na coronaire percutane interventie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Dyslipidemie

Voorafgaand aan de start van de behandeling met fluvastatine dient de patiënt een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen, dat tijdens de behandeling voortgezet moet worden.

De start- en onderhoudsdosering dient persoonlijk te worden afgestemd op grond van de uitgangssituatie van de LDL-cholesterolspiegels en het aanbevolen therapeutische doel dat bereikt moet worden.

De aanbevolen doseringsrange is 20 tot 80 mg per dag. Voor patiënten met een therapeutisch doel om het LDL-cholesterol met <25% van de uitgangswaarde te verminderen, kan een startdosering van 20 mg worden gebruikt (1 capsule 's avonds).

Voor patiënten met een therapeutisch doel om het LDL-cholesterol met $\geq 25\%$ van de uitgangswaarde te verminderen, kan een startdosering van 40 mg worden gebruikt (1 capsule 's avonds). De dosering kan worden verhoogd naar 80 mg per dag toegediend als enkele dosis (1 tablet met verlengde afgifte fluvastatine 80 mg) op enig moment van de dag of als 1 capsule van 40 mg tweemaal daags (1 's ochtends en 1 's avonds).

Het maximale lipidenverlagende effect bij de gegeven dosering wordt binnen 4 weken bereikt. Doseringaanpassingen dienen met een interval van 4 weken of meer te worden gemaakt.

Secundaire preventie bij coronaire hartziekte

Bij patiënten met coronairlijden na percutane coronaire interventie is de aangewezen dosis 80 mg dagelijks.

Fluvastatine is geschikt als monotherapie. Wanneer fluvastatine wordt gebruikt in combinatie met colestyramine of andere harsen, dient het tenminste 4 uur na de hars te worden toegediend om een significante interactie te voorkomen die wordt veroorzaakt door binding van het geneesmiddel aan de hars. In gevallen waarbij gelijktijdige toediening met een fibraat of niacine noodzakelijk is, dienen de voor- en nadelen van de gelijktijdige toediening zorgvuldig te worden afgewogen (zie voor het gebruik van niacine rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongvolwassenen met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Voorafgaand aan de behandeling met fluvastatine bij kinderen en adolescenten van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie, dient de patiënt op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet en gehouden gedurende de behandeling.

De aanbevolen startdosering is 1 capsule van 20 mg. Aanpassingen in de dosering dienen met een interval van 6 weken te worden gemaakt. De dosering dient persoonlijk te worden afgestemd op grond van de uitgangssituatie van de LDL-cholesterolspiegels en het aanbevolen therapeutische doel dat bereikt moet worden. De maximale toe te dienen dagelijkse dosering is 80 mg als tweemaal daags 1 capsule van 40 mg met directe vrijgifte of als 1 tablet met verlengde afgifte van 80 mg eenmaal per dag.

Het gebruik van fluvastatine in combinatie met nicotinezuur, colestyramine of fibraten bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht.

Fluvastatine is alleen onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Verminderde nierfunctie

Fluvastatine wordt geklaard door de lever, en minder dan 6% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine. De farmacokinetiek van fluvastatine blijft onveranderd bij patiënten met milde tot ernstige nierinsufficiëntie. Om die reden zijn bij deze patiënten geen dosisaanpassingen nodig. Maar omdat er weinig ervaring is met doses van >40mg/dag bij gevallen van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <0,5 ml/sec of 30 ml/min), dienen deze doses met voorzichtigheid te worden toegediend.

Verminderde leverfunctie

Fluvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of onverklaarde persisterende verhoging van de serumtransaminasespiegels (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij deze populatie.

Wijze van toediening

Fluvastatine Sandoz kan bij de maaltijd of tussen de maaltijden worden ingenomen en dient in zijn geheel te worden ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Fluvastatine is gecontra-indiceerd:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij patiënten met actieve leverziekten of onverklaarde persisterende verhoging van de serumtransaminasespiegels (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8)
- bij zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Enkele post-marketing gevallen van fatale en niet-fatale leverfalen zijn met enkele statines gemeld waaronder fluvastatine. Hoewel een causaal verband met fluvastatine behandeling nog niet is vastgesteld, moeten patiënten worden geadviseerd om eventuele symptomen of tekenen van leverfalen (zoals misselijkheid, braken, verlies van eetlust, geelzucht, verminderde hersenfunctie, gemakkelijk bloeden of het krijgen van blauwe plekken) te melden. Stopzetting met de behandeling dient overwogen te worden.

Evenals bij andere lipideverlagende middelen wordt aanbevolen om voorafgaand aan de start van de behandeling en 12 weken na de start van de behandeling of bij een verhoging van de dosis en periodiek daarna bij alle patiënten de leverfunctie te controleren. De behandeling dient te worden gestaakt als de spiegels van aspartaataminotransferase of alanine-aminotransferase blijvend meer dan 3 maal hoger zijn dan de bovengrens van normale waarden. In zeer zeldzame gevallen is een mogelijke medicatiegerelateerde hepatitis waargenomen, die weer verdween na het staken van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van fluvastatine aan patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of overmatig alcoholgebruik.

Skeletspieren

Myopathie is zelden gemeld bij behandeling met fluvastatine, terwijl myositis en rabdomyolyse zeer zelden zijn gemeld. Bij patiënten met onverklaarbare diffuse myalgieën, spiergevoeligheid of spierzwakte en/of duidelijke verhogingen van de creatinekinase (CK)-waarden dient de aanwezigheid van myopathie, myositis of rabdomyolyse in aanmerking genomen te worden. Patiënten dient derhalve aangeraden te worden om onverklaarde spierpijn, spiergevoeligheid of spierzwakte onmiddellijk te melden, met name als deze gepaard gaat met malaise of koorts.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Interactie met fusidinezuur

Fluvastatine Sandoz 20/40 mg, harde capsules mag niet gelijktijdig met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend, of binnen 7 dagen na het stoppen van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten waar het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de statine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuur behandeling. Er zijn meldingen van rabdomyolyse geweest (waaronder enkele met een fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie ontvingen (zie rubriek 4.5). Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken indien zij enige symptomen van spierzwakte, pijn of gevoeligheid ervaren.

Statinebehandeling mag zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur worden geherintroduceerd.

In het geval van uitzonderlijke omstandigheden, waarbij langdurig systemische fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak voor gelijktijdige toediening van Fluvastatine Sandoz en fusidinezuur alleen per geval worden overwogen en onder streng medisch toezicht.

Creatinekinasebepaling

Er zijn op dit moment geen aanwijzingen voor de noodzaak van routinematige controle van de totale CK-plasmaspiegel of andere spierenzymen bij asymptomatische patiënten die met statines behandeld worden. Als de creatinekinase bepaald dient te worden, moet dit niet gebeuren na zware fysieke inspanning of wanneer er een andere aannemelijke oorzaak bestaat voor de verhoging van de CK-spiegel, aangezien dit de interpretatie van de waarde bemoeilijkt.

Vóór de behandeling

Zoals bij alle statines dienen artsen fluvastatine met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse en de complicaties hiervan. De CK-spiegel dient in de volgende situaties voorafgaand aan het instellen van de behandeling met fluvastatine bepaald te worden:

- Verminderde nierfunctie.
- Hypothyreoïdie.

- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierafwijkingen.
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat.
- Alcoholmisbruik.
- Sepsis.
- Hypotensie.
- Overmatig gebruik van spieren.
- Een grote operatie.
- Ernstige metabole, endocriene of electrolytische stoornissen.
- Bij ouderen (leeftijd >70 jaar) hangt de noodzaak van een dergelijke bepaling af van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rabdomyolyse.

In deze gevallen moet het risico van de behandeling afgewogen worden tegen het mogelijke voordeel en wordt klinische monitoring aanbevolen. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), dienen de spiegels binnen 5 tot 7 dagen daarna opnieuw bepaald te worden om de resultaten te bevestigen. Als de CK-spiegels dan in de uitgangssituatie nog altijd significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), dient de behandeling niet te worden ingesteld.

Tijdens de behandeling

Als spiersymptomen zoals pijn, zwakte of kramp optreden bij patiënten die behandeld worden met fluvastatine, dienen hun CK-spiegels te worden bepaald. De behandeling moet worden gestaakt als deze spiegels significant verhoogd blijken te zijn (>5 x ULN).

Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, dient overwogen te worden de behandeling te staken zelfs als de CK-spiegels tot ≤ 5 x ULN verhoogd zijn.

Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels naar normaal terugkeren, kan herintroductie van fluvastatine of een ander statine in de laagst mogelijke dosering en onder strikte controle worden overwogen.

Een verhoogd risico op myopathie is gemeld bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met immunosuppressiva (waaronder ciclosporine), fibraten, nicotinezuur of erytromycine, in combinatie met andere HMG-CoA reductaseremmers. Na het op de markt brengen zijn geïsoleerde gevallen gemeld van myopathie bij gelijktijdig gebruik van fluvastatine met ciclosporine en van fluvastatine met colchicine. Fluvastatine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die een dergelijke gelijktijdige medicatie krijgen (zie rubriek 4.5).

Interstitiële longaandoeningen

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen zijn gemeld bij gebruik van bepaalde statines, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Symptomen kunnen bestaan uit dyspnoe, nietproductieve hoest en een verminderde algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als verwacht wordt dat een patiënt een interstitiële longaandoening heeft ontwikkeld, dan dient de behandeling met statines te worden gestopt.

Diabetes Mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te

zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m²; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met homozygote familiale hypercholesterolemie

Bij patiënten beneden de 18 jaar is de werkzaamheid en veiligheid niet onderzocht voor behandelingen langer dan twee jaar. Er zijn geen gegevens voorhanden over de fysieke, intellectuele en seksuele ontwikkeling bij langdurige behandeling. De langetermijn effecten van een behandeling met fluvastatine in de jeugd om de morbiditeit en mortaliteit als volwassene te verminderen, is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Fluvastatine is alleen onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie (voor details zie rubriek 5.1). In het geval van pre-puberale kinderen dienen de potentiële risico's en voordelen zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen voor aanvang van de behandeling, vanwege zeer beperkte ervaring met deze groep.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn geen gegevens voorhanden over het gebruik van fluvastatine bij patiënten met de zeer zeldzame conditie van homozygote familiale hyperlipoproteïnemie.

Fluvastatine Sandoz bevat natrium.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per hard capsule, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten en niacine

Gelijktijdig gebruik van fluvastatine en bezafibraat, gemfibrozil, ciprofibraat of niacine (nicotinezuur) heeft geen klinisch relevant effect op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine of de andere lipideverlagende stof. Omdat er is een verhoogd risico waargenomen op myopathie en/of rhabdomyolyse bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met deze stoffen, dienen de voordelen en risico's van de gelijktijdige behandeling zorgvuldig tegen elkaar afgewogen te worden en moeten deze combinaties uitsluitend met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Colchicinen

Myotoxiciteit met spierpijn en -zwakte en rhabdomyolyse is in geïsoleerde gevallen gemeld bij gelijktijdig gebruik van colchicinen en fluvastatine. De voordelen en risico's van de gelijktijdige behandeling dienen zorgvuldig tegen elkaar afgewogen te worden en deze combinaties moeten uitsluitend met voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Onderzoeken bij niertransplantatiepatiënten wijzen erop dat de biologische beschikbaarheid van fluvastatine (tot maximaal 40 mg/dag) niet klinisch significant verhoogd is bij patiënten die stabiele doses ciclosporine krijgen. De resultaten van een ander onderzoek waarin fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgiften werd toegediend aan niertransplantatiepatiënten die een stabiele dosering

ciclosporine kregen, lieten een tweevoudige toename zien van de blootstelling aan fluvastatine (AUC) en van de maximumconcentratie (C_{max}), in vergelijking met historische gegevens van gezonde proefpersonen. Hoewel deze stijgingen van de fluvastatinespiegels niet klinisch significant waren, dient deze combinatie met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het instellen en handhaven van een behandeling met fluvastatine dient in een zo laag mogelijke dosis te gebeuren wanneer het middel wordt gecombineerd met ciclosporine.

Fluvastatine (40 mg en 80 mg) had bij gelijktijdig gebruik geen effect op de biologische beschikbaarheid van ciclosporine.

Warfarine en andere cumarinederivaten

Bij gezonde vrijwilligers had het gelijktijdig gebruik van fluvastatine en warfarine (enkelvoudige dosis) geen nadelige invloed op de warfarine-plasmaspiegels en protrombinetijden in vergelijking met alleen warfarine. Er zijn echter zeer zelden geïsoleerde gevallen gemeld van bloedingen en/of langere protrombinetijden bij patiënten die fluvastatine gebruikten in combinatie met warfarine of andere cumarinederivaten. Aanbevolen wordt de protrombinetijden te controleren wanneer de behandeling met fluvastatine ingesteld of gestaakt wordt, of wanneer de dosering gewijzigd wordt bij patiënten die warfarine of andere cumarinederivaten gebruiken.

Rifampicine

Gebruik van fluvastatine door gezonde vrijwilligers die vooraf zijn behandeld met rifampicine (rifampin) leidt tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid van fluvastatine van circa 50%. Hoewel tot dusver niet klinisch is aangetoond dat de werkzaamheid van fluvastatine bij het verlagen van de lipidespiegels gewijzigd is, kan het bij patiënten die langdurig met rifampicine worden behandeld (bijvoorbeeld ter behandeling van tuberculose) noodzakelijk blijken de dosering van fluvastatine aan te passen om er zeker van te zijn dat de lipidespiegels voldoende verlaagd worden.

Orale antidiabetica

Bij patiënten die orale sulfonylureumderivaten (glibenclamide (glyburide), tolbutamide) gebruiken voor de behandeling van niet-insulineafhankelijke (type-II) diabetes mellitus (NIADM), leidt de toevoeging van fluvastatine niet tot klinisch significante veranderingen van de glykemische regulering.

Bij NIADM-patiënten (n=32) die met glibenclamide behandeld werden, verhoogde het gebruik van fluvastatine (40 mg tweemaal daags, 14 dagen lang) de gemiddelde C_{max} , AUC en $t_{1/2}$ van glibenclamide respectievelijk met circa 50%, 69% en 121%. Glibenclamide (5 tot 20 mg dagelijks) verhoogde de gemiddelde C_{max} en AUC van fluvastatine respectievelijk met 44% en 51%. In dit onderzoek waren er geen veranderingen in de glucose-, insuline- en C-peptidespiegels. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met glibenclamide (glyburide) en fluvastatine dienen echter blijvend en op de juiste wijze gecontroleerd te worden wanneer hun dosis fluvastatine wordt verhoogd naar 80 mg per dag.

Galzuurbindende middelen

Fluvastatine dient ten minste 4 uur na de hars (bijvoorbeeld colestyramine) te worden gebruikt om een significante interactie te voorkomen die wordt veroorzaakt door binding van het middel aan de hars.

Fluconazol

Toediening van fluvastatine aan gezonde vrijwilligers die vooraf waren behandeld met fluconazol (CYP 2C9-remmer), leidde tot een toename van de blootstelling en piekconcentratie van fluvastatine met circa 84% en 44%.

Hoewel er geen klinisch bewijs was dat het veiligheidsprofiel van fluvastatine was veranderd bij patiënten die vooraf 4 dagen lang behandeld waren met fluconazol, is voorzichtigheid geboden wanneer fluvastatine gelijktijdig wordt gebruikt met fluconazol.

Histamine H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers

Gelijktijdig gebruik van fluvastatine met cimetidine, ranitidine of omeprazol leidt tot een verhoging van de biologische beschikbaarheid van fluvastatine, die echter niet klinisch relevant is.

Fenytoïne

De veranderingen van de farmacokinetiek van fenytoïne bij gelijktijdig gebruik met fluvastatine zijn over het algemeen betrekkelijk klein en niet klinisch significant. Derhalve kan worden volstaan met routinematige controle van de fenytoïneplasma'spiegels bij gelijktijdig gebruik met fluvastatine.

Cardiovasculaire middelen

Er treden geen klinisch significante farmacokinetische interacties op wanneer fluvastatine gelijktijdig wordt gebruikt met propranolol, digoxine, losartan, clopidogrel of amlodipine. Op grond van de farmacokinetische gegevens is controle of dosisaanpassing niet vereist wanneer fluvastatine gelijktijdig met deze middelen wordt gebruikt.

Itraconazol en erytromycine

Gelijktijdig gebruik van fluvastatine met itraconazol en erytromycine die een sterk remmend effect hebben op het cytochroom P450 (CYP) 3A4 heeft minimale effecten op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine. Gezien de minimale betrokkenheid van dit enzym bij het metabolisme van fluvastatine wordt verwacht dat andere CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ciclosporine) de biologische beschikbaarheid van fluvastatine waarschijnlijk niet beïnvloeden.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan vergroot worden door het gelijktijdig gebruik van systemische fusidinezuur met statines. Het werkingsmechanismen van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met een fatale afloop) geweest bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Indien het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de fluvastatine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuur behandeling (**zie ook rubriek 4.4**).

Grapefruitsap

Vanwege de afwezigheid van interactie van fluvastatine met andere CYP3A4-substraten wordt geen interactie verwacht tussen fluvastatine en grapefruitsap.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken.

Als een patiënt tijdens de behandeling met Fluvastatine Sandoz 20/40 mg, harde capsules zwanger wordt, dan dient de behandeling opgeschort te worden.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fluvastatine tijdens de zwangerschap. Omdat HMG-CoA reductaseremmers de synthese van cholesterol en mogelijk van andere biologische actieve producten van de cholesterolbiosynthese verminderen, kunnen ze schade toebrengen aan de foetus wanneer ze aan zwangere vrouwen worden gegeven. Daarom is fluvastatine gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Op basis van preklinische gegevens, wordt verwacht dat fluvastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn onvoldoende gegevens over de effecten van fluvastatine bij pasgeborenen en zuigelingen. Fluvastatine gecontraïndiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn er geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn milde gastrointestinale symptomen, slapeloosheid en hoofdpijn.

De bijwerkingen (tabel 1) zijn gerangschikt per MedDRA Systeem Orgaan Klasse. Binnen elke orgaanklasse zijn de bijwerkingen naar frequentie gerangschikt met de meest voorkomende bijwerking als eerst weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de bijbehorende frequentie volgens de volgende conventie (CIOMS III) gedefiniëerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties (rash, urticaria) Anafylactische reactie
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Zeer zelden	Hoofdpijn Paresthesie, dysesthesie, hypo-esthesie waarvan bekend is dat het geassocieerd is met onderliggende hyperlipidemische stoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid, buikpijn, dyspepsie Pancreatitis Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Angio-oedeem, oedeem in het gelaat en andere huidreacties (bijv. eczeem, dermatitis, bulleus exantheem)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden Zeer zelden Niet bekend	Myalgie, spierzwakte, myopathie Rabdomyolyse, lupus erythematosusachtige reacties, myositis Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend*	Erectiele dysfunctie
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd creatininesfosfokinase, transaminasen in het bloed

* Gebaseerd op de post-marketing ervaring met fluvastatine via spontane case reports en literatuur gevallen. Omdat deze cases door een onbekend aantal vrijwilligers is gemeld, is het niet mogelijk om een frequentie te definiëren en is deze als 'niet bekend' gecategoriseerd.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in combinatie met bepaalde statines:

- Slaapstoornissen, inclusief slapeloosheid en nachtmerries
- Geheugenverlies
- Seksuele dysfunctie
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen, met name bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie)
- Tendinopathie, soms gecompliceerd door het afscheuren van een pees.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Het veiligheidsprofiel van fluvastatine bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, dat werd bepaald bij 114 patiënten in de leeftijd van 9 tot 17 jaar die behandeld werden in twee open-label niet-vergelijkende klinische onderzoeken, was gelijk aan het veiligheidsprofiel wat werd gezien bij volwassenen. In beide klinische onderzoeken werd geen effect gezien op de groei en seksuele ontwikkeling. De mogelijkheid om enig effect van de behandeling waar te nemen, was echter laag in deze onderzoeken.

Onderzoeken

Biochemische afwijkingen van de leverfunctie kunnen samenhangen met HMG-CoA reductaseremmers en andere lipideverlagende middelen. Op basis van gepoolde analyse van gecontroleerde klinische onderzoeken zijn verhogingen van transaminasespiegels bevestigd tot meer dan 3 maal de bovengrens van normaal bij 0,2% van de fluvastatinecapsules 20 mg/dag, 1,5-1,8% van de fluvastatinecapsules 40 mg/dag, 1,9% van de fluvastatine tabletten met verlengde afgifte 80 mg/dag en bij 2,7-4,9% van de fluvastatinecapsules 40 mg/dag tweemaal daags. De meeste van deze patiënten met abnormale biochemische bevindingen waren asymptomatisch. Opvallende verhogingen van de CK-spiegels tot meer dan 5 x ULN zijn waargenomen bij 0,3 tot 1,0% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tot nu toe is er weinig ervaring met een overdosering fluvastatine. Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor een overdosering fluvastatine. Als er sprake is van een overdosering, dan dient de patiënt te worden behandeld met symptomatische en ondersteunende maatregelen. Leverfunctietesten en CK-spiegels in het bloed moeten worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA reductaseremmers
ATC-code: C10A A04

Fluvastatine, een volledig synthetisch cholesterolverlagend middel, is een competitieve remmer van HMG-CoA reductase, een enzym dat HMG-CoA omzet in mevalonaat, een precursor van sterolen waaronder cholesterol. Fluvastatine werkt hoofdzakelijk in de lever en is in de eerste plaats een racemisch mengsel van de twee erythro-enantiomeren, waarvan er één farmacologisch actief is. Door het remmen van de biosynthese van cholesterol neemt de hoeveelheid cholesterol in de levercellen af, hetgeen de aanmaak van LDL-receptoren stimuleert en zo de opname van LDL-deeltjes vergroot. Het uiteindelijke resultaat van deze mechanismen is een verlaging van de cholesterolconcentratie in het plasma.

Fluvastatine verlaagt het totaal-cholesterol en LDL-cholesterol, apoproteïne-B en triglyceride en verhoogd het HDL-cholesterol bij patiënten met hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.

In 12 placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met een type IIa of IIb hyperlipoproteïnemie, werd alleen fluvastatine toegediend aan 1621 patiënten volgens dagelijkse doseringsregimes van 20 mg, 40 mg, 80 mg (40 mg tweemaal daags) gedurende ten minste 6 weken. In een 24-weekse analyse met dagelijkse doseringen van 20 mg, 40 mg en 80 mg werden verlagingen van totaal-cholesterol, LDL-

cholesterol en apolipoproteïne-B, triglyceriden, en een verhoging van HDL-cholesterol gerealiseerd (zie Tabel 2).

Fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte werd toegediend aan meer dan 800 patiënten in 3 centrale studies van 24 weken actieve behandeling en werd vergeleken met fluvastatine 40 één- of tweemaal per dag. Gegeven als een eenmalige dagelijkse dosis van 80 mg, verlaagde fluvastatine het totaal-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en apolipoproteïne-B (zie Tabel 2).

De therapeutische respons werd bereikt binnen 2 weken, en een maximale respons werd binnen 4 weken bereikt. Na 4 weken behandeling was de mediaan in LDL-cholesterol 38% verlaagd en op week 24 (eindpunt) was het LDL-cholesterol 35% verlaagd. Significante verhogingen van het LDL-cholesterol werden ook waargenomen.

Tabel 2, Mediane percentageveranderingen in lipid-parameters t.o.v. de uitgangswaarde tot week 24 in placebogecontroleerde studies (fluvastatine-capsules met directe afgifte) en actiefgecontroleerde studies (fluvastatine tabletten met verlengde afgifte).

Dosis	Totaal cholesterol		Triglyceriden		LDL-cholesterol		Apolipo-proteïne-B		HDL-cholesterol	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Alle patiënten										
Fluvastatine 20 mg ¹	74 7	-17	74 7	-12	74 7	-22	11 4	-19	74 7	+3
Fluvastatine 40 mg ¹	74 8	-19	74 8	-14	74 8	-25	12 5	-18	74 8	+4
Fluvastatine 40 mg tweemaal daags ¹	25 7	-27	25 7	-18	25 7	-36	23 2	-28	25 7	+6
Fluvastatine 80 mg ²	75 0	-25	75 0	-19	74 8	-35	74 5	-27	75 0	+7
Uitgangswaarde triglyceriden ≥200 mg/dl										
Fluvastatine 20 mg ¹	14 8	-16	14 8	-17	14 8	-22	23	-19	14 8	+6
Fluvastatine 40 mg ¹	17 9	-18	17 9	-20	17 9	-24	47	-18	17 9	+7
Fluvastatine 40 mg tweemaal daags ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatine 80 mg ²	23 9	-25	23 9	-25	23 7	-33	23 5	-27	23 9	+11

¹Gegevens voor Fluvastatine van 12 placebogecontroleerde studies.

²Gegevens voor Fluvastatine 80 mg tabletten van drie gecontroleerde studies van 24 weken.

In de Lipoproteïne en Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) is het effect van fluvastatine op coronaire atherosclerose beoordeeld door kwantitatieve coronaire angiografie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten (35 tot 75 jaar oud) met coronaire hartaandoeningen en basale LDL-cholesterolwaarden van 3,0-4,9 mmol/l (115 tot 190 mg/dl). In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinisch onderzoek werden 429 patiënten behandeld met of fluvastatine 40 mg/dag of placebo. Kwantitatieve coronaire angiogrammen werden bij aanvang en na 2,5 jaar behandeling

geëvalueerd en waren te beoordelen bij 340 van de 429 patiënten. Behandeling met fluvastatine vertraagde de progressie van arterosclerotische lesies met 0,072 mm (95% betrouwbaarheidsinterval voor een behandelingsverschil van -0,1222 tot -0,022 mm) gedurende 2,5 jaar, gemeten als verandering in de minimale lumendiameter (fluvastatine -0,028 mm vs placebo -0,100 mm). In het Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) is het effect beoordeeld van fluvastatine op Major Adverse Cardiac Events (MACE, te weten hartdood, niet-fatale myocardiaal infarct en coronaire revascularisatie) bij patiënten met coronairlijden na een succesvolle percutane interventie. Het onderzoek omvatte mannelijke en vrouwelijke patiënten (van 18 tot 80 jaar) met uitgangswaarden van de totaal-C spiegels die varieerden van 3,5 tot 7,0 mmol/l (135 tot 270 mg/dl).

In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek verminderde fluvastatine (n = 844), gegeven als 80 mg per dag gedurende 4 jaar, de kans op het eerste MACE significant met 22% (p = 0,013) in vergelijking met placebo (N = 833). Het primaire eindpunt van MACE trad op bij 21,4% van de patiënten die behandeld werden met fluvastatine tegenover 26,7% van de patiënten die behandeld werden met placebo (absolute verschil in risico: 5,2%; 95% BI: 1,1 tot 9,3).

Deze positieve effecten waren het duidelijkst bij diabetespatiënten en bij patiënten met meertaks coronairlijden.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De veiligheid en werkzaamheid van fluvastatine bij kinderen en adolescenten patiënten in de leeftijd van 9-16 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie, dat werd bepaald bij 114 patiënten in de leeftijd van 9-17 jaar die behandeld werden in twee open niet-vergelijkende klinische onderzoeken van elk twee jaar. 114 patiënten (66 jongens en 48 meisjes) werden behandeld met fluvastatine als ofwel fluvastatine 20 mg/dag tot 40 mg tweemaal per dag of fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag, waarbij een dosistitratierégime werd gebruikt op basis van de LDL-cholesterol respons.

In het eerste onderzoek werden 29 prepuberale jongens van 9-12 jaar geïncludeerd, met een LDL-C concentratie > 90ste percentiel voor hun leeftijd en met één ouder met primaire hypercholesterolemie en een familiegeschiedenis van premature ischemische hartziekte of peesxanthomen. De gemiddelde basale LDL-C concentratie was 226 mg/dl, equivalent aan 5,8 mmol/l (bereik: 137 - 354 mg/dl, equivalent aan 3,6 - 9,2 mmol/l). Alle patiënten begonnen met Lescol capsules 20 mg per dag met elke 6 weken dosisaanpassingen tot 40 mg per dag en vervolgens 80 mg per dag (40 mg tweemaal daags) teneinde een doel LDL-C concentratie van 96,7 tot 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l tot 3,2 mmol/l) te bereiken.

In het tweede onderzoek werden 85 mannelijke en vrouwelijke patiënten van 10-16 jaar geïncludeerd, met een LDL-C concentratie > 190 mg/dl (equivalent aan 4,9 mmol/l) of een LDL-C concentratie > 160 mg/dl (equivalent aan 4,1 mmol/l) en één of meer risicofactoren voor coronaire hartziekten, of een LDL-C concentratie > 160 mg/dl (equivalent aan 4,1 mmol/l) en een bewezen LDL-receptor afwijking. De gemiddelde basale LDL-C concentratie was 225 mg/dl, equivalent aan 5,8 mmol/l (bereik: 148 - 343 mg/dl, equivalent aan 3,8 - 8,9 mmol/l). Alle patiënten begonnen met fluvastatine 20 mg capsules per dag met elke 6 weken dosisaanpassingen tot 40 mg per dag en vervolgens fluvastatine tabletten met verlengde afgifte 80 mg per dag teneinde een doel LDL-C concentratie van < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) te bereiken. 70 patiënten waren puberaal of postpuberaal (n=69 voor evaluatie van de werkzaamheid).

In het eerste onderzoek (bij prepuberale jongens) verlaagde fluvastatine 20 tot 80 mg per dag de plasmaconcentratie van totaal-C en LDL-C met respectievelijk 21% en 27%. De gemiddelde bereikte LDL-C concentratie was 161 mg/dl, equivalent aan 4,2 mmol/l (bereik: 74 - 336 mg/dl, equivalent aan 1,9 - 8,7 mmol/l). In het tweede onderzoek (bij puberale en postpuberale meisjes en jongens) verlaagde fluvastatine 20 tot 80 mg per dag plasmaspiegels van totaal-C en LDL-C met respectievelijk 22% en 28%. De gemiddelde bereikte LDL-C concentratie was 159 mg/dl, equivalent aan 4,1 mmol/l (bereik: 90 - 295 mg/dl, equivalent aan 2,3 - 7,6 mmol/l).

De meerderheid van patiënten in beide onderzoeken (83% in het eerste onderzoek en 89% in het tweede onderzoek) werden getitreerd naar de maximale dagelijkse dosis van 80 mg. Bij het eindpunt van het onderzoek had 26 tot 30% van de patiënten in beide onderzoeken een doel LDL-C concentratie van < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) bereikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluvastatine wordt snel en volledig (98%) geabsorbeerd na orale toediening aan vrijwilligers in nuchtere toestand of in een oplossing aan nuchtere vrijwilligers. Na orale toediening van fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte, en in vergelijking met capsules met directe afgifte, verloopt de absorptie van fluvastatine bijna 60% langzamer, terwijl de residentieële tijd van fluvastatine toeneemt met ongeveer 4 uur. Na het eten wordt het geneesmiddel met verminderde snelheid opgenomen.

Distributie

De voornaamste werking van fluvastatine vindt plaats in de lever, die ook de belangrijkste plaats voor het metabolisme is. De absolute biologische beschikbaarheid van fluvastatine gemeten in systemische bloedconcentraties is 24%. Het schijnbare verdelingsvolume voor het geneesmiddel is 330 l. Meer dan 98% van het circulerende geneesmiddel is gebonden aan plasma-eiwitten en deze binding wordt niet beïnvloed door de concentratie van fluvastatine, noch door warfarine, salicylzuur of glibenclamide.

Biotransformatie

Fluvastatine wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. De voornaamste in het bloed circulerende componenten zijn fluvastatine en de farmacologisch inactieve N-desisopropylpropionzuurmetabooliet. De gehydroxyleerde metaboliëten zijn farmacologisch actief maar circuleren niet systemisch. Er zijn meerdere alternatieve cytochroom P450 (CYP450) pathways voor de biotransformatie van fluvastatine en derhalve is het metabolisme van fluvastatine relatief ongevoelig voor CYP450-remming.

Fluvastatine remde uitsluitend het metabolisme van verbindingen die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd. Ondanks het potentieel dat derhalve bestaat voor competitieve interactie tussen fluvastatine en verbindingen die substraten zijn van CYP2C9, zoals diclofenac, fenytoïne, tolbutamide en warfarine, wijzen klinische gegevens erop dat deze interactie onwaarschijnlijk is.

Eliminatie

Na toediening van ³H-fluvastatine aan gezonde vrijwilligers werd circa 6% van de radioactiviteit in de urine en 93% via de feces uitgescheiden en nam fluvastatine minder dan 2% van de totale uitgescheiden radioactiviteit voor zijn rekening. De plasmaklaring (Cl/f) van fluvastatine bij de mens

is berekend als $1,8 \pm 0,8$ l/min. Steady-state plasmaconcentraties van fluvastatine tonen geen bewijs voor fluvastatineaccumulatie na toediening van 80 mg per dag. Na orale toediening van fluvastatine 40 mg bedraagt de terminale halfwaardetijd voor fluvastatine $2,3 \pm 0,9$ uur.

Kenmerken bij patiënten

De plasmaconcentraties van fluvastatine zijn voor de algemene bevolking niet afhankelijk van leeftijd of geslacht. Er is echter wel een verhoogde therapeutische respons waargenomen bij vrouwen en oudere patiënten.

Aangezien fluvastatine voornamelijk via de galwegen wordt uitgescheiden en in belangrijke mate pre-systemisch wordt gemetaboliseerd, bestaat de kans op geneesmiddel stapeling bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bij kinderen beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In conventionele studies, inclusief farmacologische veiligheid, genotoxiciteit, herhaalde dosistoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit gaven geen aanleiding tot andere risico's voor de patiënt, anders dan de risico's die verwacht werden op grond van het farmacologische werkingsmechanisme. Een verscheidenheid aan veranderingen werd geïdentificeerd in toxiciteitsstudies die horen bij HMG-CoA reductaseremmers. Op basis van klinische observaties worden leverfunctietesten reeds aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voor het overige werd bij proefdieren alleen toxiciteit gezien die niet relevant is voor de evaluatie van de veiligheidsrisico's voor de mens of die alleen optrad bij doseringen die voldoende hoog zijn in vergelijking met de maximale humane dosering. Ondanks de theoretische overwegingen over de rol van cholesterol op de ontwikkeling van het embryo, duiden dierstudies niet op embryotoxiciteit en teratogene potentie van fluvastatine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Calciumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel
Talk
Natriumwaterstofcarbonaat
Magnesiumstearaat

Harde gelatinecapsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Natriumlaurylsulfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking: 3 jaar
HDPE-fles: 3 jaar
Houdbaarheid na openen van de fles: 4 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C
HDPE-fles: Bewaren beneden 25°C
Voor de bewaarcondities na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluvastatine Sandoz 20 mg:
OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 490 harde capsules
HDPE-fles met PP-dop: 98 harde capsules
Fluvastatine Sandoz 40 mg:
OPA/Al/PVC/Al blisterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 490 harde capsules
HDPE-fles met PP-dop: 98 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluvastatine Sandoz 20 mg: 34405
Fluvastatine Sandoz 40 mg: 34406

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2008

Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 6 september 2019