

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvastatine Sandoz retard 80 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 80 mg fluvastatine( fluvastatin natrium)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Gele, ronde, biconvexe tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Dyslipidemie'

Behandeling van volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, toegevoegd bij een dieet, wanneer de reactie op een dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. Lichamelijke activiteiten, gewichtsvermindering) onvoldoende is.

Secundaire preventie bij coronaire hartaandoening.

Secundaire preventie van ernstige ongewenste cardiale voorvallen bij volwassenen met een coronaire hartaandoening na percutane coronaire interventies (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

#### *Volwassenen*

#### Dyslipidemie

Alvorens een behandeling met Fluvastatine Sandoz retard 80 mg in te stellen moeten de patiënten een standaard dieet volgen, dat tijdens de behandeling moet worden voortgezet.

Start- en onderhoudsdoses moeten per patiënt worden bepaald volgens de aanvangswaarden van de LDL-C-spiegels en het streefdoel van de behandeling dat bereikt dient te worden.

De aanbevolen dosis bedraagt 20\* tot 80 mg/dag. Bij patiënten waarbij een LDL-C-reductie van <25% nodig is, kan een startdosis van 20 mg\*, 's avonds in één capsule, worden gebruikt. Bij patiënten waarbij een LDL-C-reductie van ≥25% nodig is, is de aanbevolen startdosis 40 mg\* 's avonds in één capsule toegediend. De dosis kan worden opgetitreerd tot dagelijks 80 mg, als een eenmalige dosis (één Fluvastatine Sandoz retard 80 mg tablet met verlengde afgifte) op een willekeurig tijdstip van de dag, of toegediend als één 40 mg\* capsule tweemaal per dag (één 's ochtends en één 's avonds).

Het maximale lipidenverlagende effect bij een bepaalde dosis wordt binnen 4 weken bereikt.

Dosisaanpassingen moeten met tussenperioden van 4 weken of meer worden uitgevoerd.

### Secundaire preventie bij coronaire hartaandoening

Bij patiënten met een coronaire hartaandoening na percutane coronaire interventies is de aangewezen dagelijkse dosis 80 mg.

Fluvastatine is een doeltreffende monotherapie. Wanneer fluvastatine wordt gebruikt in combinatie met cholestyramine of andere harsen moet het minstens 4 uur na het hars worden ingenomen om significante interacties ten gevolge van binding van het geneesmiddel aan het hars te voorkomen.

Wanneer gelijktijdige toediening met een fibraat of niacine nodig is, moet het voordeel en het risico van de gezamenlijke behandeling nauwkeurig worden afgewogen (voor gebruik in combinatie met fibraten of niacine zie rubriek 4.5).

### *Pediatrische patiënten*

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Voordat een behandeling met Fluvastatine Sandoz retard 80 mg wordt ingesteld bij kinderen en adolescenten van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie, moet de patiënt een standaard cholesterolarm dieet volgen en deze voortzetten tijdens de behandeling.

De aanbevolen startdosis is 20 mg. Dosisaanpassingen moeten met tussenperioden van 6 weken worden uitgevoerd. Doses moeten per patiënt worden bepaald volgens de aanvangswaarden voor LDL-C-spiegels en het aanbevolen streefdoel van de behandeling dat bereikt dient te worden. De dagelijkse maximumdosis is 80 mg in ofwel 40 mg tweemaal per dag ofwel één Fluvastatine Sandoz retard 80 mg tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag.

Het gebruik van fluvastatine in combinatie met nicotinezuur, colestyramine of fibraten bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht. Fluvastatine Sandoz retard 80 mg werd alleen onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

### *Nierfunctiestoornis*

De klaring van fluvastatine vindt plaats in de lever, waarbij minder dan 6% van de toegediende dosis in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van fluvastatine blijft onveranderd bij patiënten met een milde tot ernstige nierfunctiestoornis. Daarom is bij deze patiënten geen dosisaanpassing nodig, echter, door beperkte ervaring met doses > 40 mg/dag in geval van ernstige nierfunctiestoornis (CrCL < 0,5 ml/sec oftewel < 30 ml/min), moeten deze doses met voorzichtigheid worden gestart.

### *Leverfunctiestoornis*

Fluvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte of onverklaarde, persisterende verhogingen van serumtransaminasen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

### *Ouderen*

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij deze populatie.

### Wijze van toediening

Fluvastatine Sandoz retard 80 mg kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen en moeten heel worden ingeslikt met een glas water.

\* Fluvastatine Sandoz retard 80 mg, 80 mg tabletten met verlengde afgifte zijn **niet** geschikt voor het instellen van de behandeling; hiervoor zijn alternatieve farmaceutische vormen en sterkten (20 mg en 40 mg) geschikt.

## **4.3 Contra-indicaties**

Fluvastatine Sandoz retard 80 mg is gecontra-indiceerd:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij patiënten met een actieve leveraandoening, of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).
- Tijdens de 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.

Net als bij andere lipidenverlagende geneesmiddelen wordt voor alle patiënten aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren voordat met de behandeling wordt begonnen, vervolgens 12 weken na het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging, en daarna op gezette tijden. Indien de aspartaataminotransferase of alanineaminotransferase toenemen tot meer dan 3 maal boven de hoogste normaalwaarde en persisteren moet de behandeling worden gestaakt. In zeer zeldzame gevallen werd, mogelijk als gevolg van het geneesmiddel, hepatitis waargenomen, die genas nadat de behandeling werd gestaakt.

Voorzichtigheid is geboden als Fluvastatine Sandoz retard 80 mg wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of zware alcoholgebruik.

##### Skeletspieren

Myopathie is zelden gemeld bij fluvastatinen. Myositis en rhabdomyolyse werden zeer zelden gemeld. Bij patiënten met onverklaarde diffuse myalgie, gevoelige spieren of spierzwakte en/of duidelijk verhoogde creatininekinase (CK)-waarden moet rekening gehouden worden met myopathie, myositis of rhabdomyolyse. Daarom moet patiënten geadviseerd worden onmiddellijk melding te maken van onverklaarde spierpijn, gevoelige spieren of spierzwakte, vooral als dit 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 serumcreatininekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Fluvastatine Sandoz retard 80 mg, tabletten met verlengde afgifte moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

##### Interactie met fusidinezuur

Fluvastatine Sandoz retard 80 mg, tabletten met verlengde afgifte mogen 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 rhabdomyolyse 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 retard 80 mg en fusidinezuur alleen per geval worden overwogen en onder streng medisch toezicht.

### *Bepaling van creatinekinase*

Er zijn momenteel geen aanwijzingen dat een routinecontrole nodig is van de totale CK of andere spierenzymen in het plasma bij asymptomatische patiënten die statines gebruiken. Als de CK bepaald moet worden, mag dit niet plaatsvinden na inspannende lichaamsbeweging of in aanwezigheid van een plausibele andere oorzaak van de toename van CK, aangezien dit een goede interpretatie bemoeilijkt.

### *Voorafgaand de behandeling*

Net als bij alle andere statines dienen artsen fluvastatine met voorzichtigheid voor te schrijven aan patiënten met aanlegfactoren voor rhabdomyolyse en de complicaties ervan. In de volgende situaties dient de creatininespiegel bepaald te worden voordat met fluvastatine wordt begonnen:

- Verminderde nierfunctie
- Hypothyroïdie
- Een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Een voorgeschiedenis van spiertoxiciteit na gebruik van statines of fibraten
- Alcoholmisbruik.
- Sepsis.
- Hypotensie.
- Overmatig gebruik van spieren.
- Een grote operatie.
- Ernstige metabole, endocriene of electrolytische stoornissen.
- Bij ouderen (>70 jaar) dient de noodzaak van deze maatregelen overwogen te worden, in overeenstemming met de aanwezigheid van andere aanlegfactoren voor rhabdomyolyse.

In dergelijke situaties moeten de risico's van de behandeling afgewogen worden tegen de mogelijke voordelen, en wordt klinische controle aanbevolen. Als de CK-spiegels bij aanvang van de behandeling significant meer dan (5x ULN), moeten de spiegels binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald worden om de uitkomsten te bevestigen. Als de CK-concentraties dan nog steeds significant meer dan (5 x ULN) mag niet met de behandeling worden begonnen.

### *Tijdens de behandeling*

Als spiersymptomen zoals pijn, spierzwakte of spierkramp ontstaan terwijl de patiënt wordt behandeld met fluvastatine, moet de CK-concentratie bepaald worden. De behandeling dient gestaakt te worden als deze concentraties significant verhoogd zijn (>5 x ULN).

Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken kan staken van de behandeling worden overwogen, ook als de CK-concentraties verhoogd zijn tot <5 x ULN.

Als de symptomen verdwijnen en de CK-concentraties weer normaal zijn kan overwogen worden opnieuw met fluvastatine of andere statines te beginnen met de laagste dosis en onder zorgvuldige controle.

De kans op myopathie is verhoogd bij patiënten die immunosuppressiva (inclusief ciclosporine), fibraten, nicotinezuur of erythromycine krijgen tegelijk met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Er zijn, nadat het middel in de handel is gebracht, geïsoleerde gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van fluvastatine met ciclosporine en van fluvastatine met colchicine. Fluvastatine Sandoz retard 80 mg moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die deze middelen tegelijk gebruiken (zie rubriek 4.5).

### Interstitiele long aandoening

Er zijn uitzonderlijke gevallen van interstitiele long aandoeningen gemeld met enkele statines, vooral bij langdurige behandeling (zie sectie 4.8). Voorkomende symptomen kunnen zijn; dyspnoe, niet productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (moeheid, gewichtsverlies en koorts). Als er vermoed wordt dat een patient een interstitiele longaandoening heeft ontwikkeld moet er meteen gestopt worden met de behandeling met statines.

### 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/m<sup>2</sup>; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

### *Pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie*

Bij patiënten jonger dan 18 jaar werden de werkzaamheid en de veiligheid van een behandelingsduur langer dan twee jaar niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fysieke, intellectuele en seksuele ontwikkeling bij langdurige behandeling. De werkzaamheid op lange termijn van een behandeling met fluvastatine tijdens de kinderjaren om de morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd te verkleinen werd niet bewezen (zie rubriek 5.1).

Fluvastatine werd enkel onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie (voor bijzonderheden zie rubriek 5.1). Bij prepuberale kinderen moeten de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen voordat een behandeling wordt ingesteld, aangezien ervaring in deze groep zeer beperkt is.

### Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fluvastatine bij patiënten met de zeer zeldzame aandoening homozygote familiale hypercholesterolemie.

### **Fluvastatine Sandoz retard bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Interactie met geneesmiddelen**

#### *Fibraten en Niacine*

Gelijktijdige toediening van fluvastatine met bezafibraat, gemfibrozil, ciprofibraat of niacine (nicotinezuur) heeft geen klinisch relevant effect op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine of de andere lipidenverlagende stof. Er is een verhoogd risico waargenomen van myopathie en/of rhabdomyolyse bij patiënten die HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met deze stoffen, de voor- en nadelen van gelijktijdige behandeling dienen zorgvuldig te worden afgewogen, en deze combinaties mogen alleen met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

#### *Colchicines*

Bij gelijktijdige toediening van colchicine is in geïsoleerde gevallen myotoxiciteit gemeld, inclusief spierpijn, spierzwakte en rhabdomyolyse. Daarom moeten de voor- en nadelen van gelijktijdige behandeling zorgvuldig worden afgewogen, en deze combinaties mogen alleen met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine*

Onderzoek bij niertransplantatiepatiënten geeft aan dat de biologische beschikbaarheid van fluvastatine (tot 40 mg/dag) niet klinisch significant verhoogd is bij patiënten die stabiele doses ciclosporine krijgen. De uitkomsten van een ander onderzoek, waarbij 80 mg fluvastatine, tabletten met verlengde afgifte werd toegediend aan niertransplantatiepatiënten die stabiele doses ciclosporine kregen, toonden aan dat blootstelling aan fluvastatine (AUC) en de maximum concentratie (C<sub>max</sub>) met een factor 2 toenamen in vergelijking met historische gegevens van gezonde proefpersonen. Hoewel deze verhoogde fluvastatinespiegels niet klinisch significant waren, moet deze combinatie met voorzichtigheid worden

gebruikt. De start en onderhoudsdosis van fluvastatine moet zo laag mogelijke zijn in geval van combinatie met ciclosporine.

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

#### *Warfarine en andere cumarinederivaten*

Bij gezonde proefpersonen had het gebruik van fluvastatine en warfarine (enkelvoudige dosis) geen nadelige invloed op de warfarineconcentraties in het plasma en op de protrombinetijd in vergelijking met alleen warfarine. Er zijn echter zeer zelden incidentele gevallen van bloedingen en/of verhoogde protrombinetijden gemeld bij patiënten die fluvastatine kregen tegelijk met warfarine of andere cumarinederivaten. Bij patiënten die warfarine of andere cumarinederivaten krijgen wordt aanbevolen de protrombinetijden te controleren aan het begin of einde van de behandeling met fluvastatine, of wanneer de dosis wordt aangepast

#### *Rifampicine*

Toediening van fluvastatine aan gezonde vrijwilligers die vooraf behandeld waren met rifampicine (rifampine) resulteerde in een vermindering van de biologische beschikbaarheid van fluvastatine met ongeveer 50%. Hoewel er momenteel geen klinische aanwijzingen zijn dat de werkzaamheid van fluvastatine bij het verlagen van de lipideconcentraties veranderd is, kan het bij patiënten die langdurig met rifampicine behandeld worden (bv. voor tuberculose) nodig zijn de dosis fluvastatine aan te passen om een voldoende verlaging van de lipideconcentraties te verkrijgen.

#### *Orale antidiabetica*

Bij patiënten die orale sulfonylureumpreparaten (glibenclamide (glyburide), tolbutamide) krijgen voor de behandeling van niet-insulineafhankelijke (type 2) diabetes mellitus (NIDDM) leidt de toevoeging van fluvastatine niet tot klinisch significante veranderingen in de glykemische regulering.

Bij NIDDM-patiënten die met glibenclamide behandeld werden (n=32) veroorzaakte de toediening van fluvastatine (40 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen) tot een verhoging van de gemiddelde  $C_{max}$ , de AUC en  $t_{1/2}$  van glibenclamide met resp. circa 50%, 69% en 121%. Glibenclamide (5 tot 20 mg per dag) verhoogde de gemiddelde  $C_{max}$  en de AUC van fluvastatine met resp. 44% en 51%. Bij dit onderzoek traden geen veranderingen in de hoeveelheden glucose, insuline en C-peptide op. Patiënten die tegelijk met glibenclamide (glyburide) en fluvastatine behandeld worden dienen echter goed en voortdurend gecontroleerd te worden als de dosis fluvastatine verhoogd wordt tot 80 mg per dag.

#### *Galzuurbindende harsen*

Fluvastatine moet minimaal 4 uur na de hars (bv. cholestyramine) worden toegediend om een significante interactie te voorkomen als gevolg van binding van het geneesmiddel aan de hars.

#### *Fluconazol*

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

Hoewel er geen klinische aanwijzingen waren dat het veiligheidsprofiel van fluvastatine veranderd was bij patiënten die vooraf gedurende 4 dagen met fluconazol behandeld waren, is voorzichtigheid nodig als fluvastatine tegelijk met fluconazol wordt toegediend.

#### *Histamine H2-receptorantagonisten en protonpompremmers*

Gelijktijdige toediening van fluvastatine met cimetidine, ranitidine of omeprazol leidt tot een toename van de biologische beschikbaarheid van fluvastatine, die echter klinisch niet relevant is.

#### *Fenytoïne*

Het belang van de veranderingen van de farmacokinetiek van fenytoïne tijdens gelijktijdige toediening met fluvastatine is relatief klein en klinisch niet relevant. Daarom is routinemonitoring van fenytoïneplasmaspiegels voldoende tijdens gelijktijdige toediening met fluvastatine.

#### *Cardiovasculaire middelen*

Er treden geen klinisch significante farmacokinetische interacties op als fluvastatine tegelijk wordt toegediend met propranolol, digoxine, losartan, clopidogrel of amlodipine. Op basis van de farmacokinetische gegevens is geen controle of dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening van fluvastatine met deze middelen.

#### *Itraconazol en erythromycine*

Gelijktijdige toediening van fluvastatine met de krachtige cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmers itraconazol en erythromycine heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine. Vanwege de minimale betrokkenheid van dit enzym bij het metabolisme van fluvastatine wordt verwacht dat andere CYP 3A4-remmers (bv. ketoconazol, ciclosporine) geen invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine.

#### *Fusidinezuur*

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet fluvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

#### *Grapefruitsap*

Gezien de afwezigheid van een interactie tussen fluvastatine en andere CYP3A4-substraten, wordt er 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 zwanger wordt, dan dient de behandeling opgeschort te worden.

#### *Zwangerschap*

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fluvastatine tijdens de zwangerschap.

Aangezien HMG-CoA-reductaseremmers de synthese verminderen van cholesterol en mogelijk van andere biologisch werkzame stoffen die afgeleid zijn van cholesterol, kunnen ze bij toediening aan zwangere vrouwen foetale letsels veroorzaken. Daarom is Fluvastatine Sandoz retard 80 mg tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *Borstvoeding*

Gebaseerd op preklinische gegevens verwacht men dat fluvastatine wordt uitgescheiden in moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van fluvastatine bij de pasgeborene/zuigeling. Fluvastatine Sandoz retard 80 mg is gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven (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 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 gastro-intestinale symptomen, slaperigheid en hoofdpijn.

De bijwerkingen 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) gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $\leq 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ) (met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)



**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Zelden Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties zoals rash en urticaria Anafylactische reactie
<b>Psychische stoornissen</b>	Vaak	Insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak Zeer zelden  Niet bekend	Hoofdpijn Paresthesie, dysesthesie, hypo-esthesie waarvan bekend is dat het geassocieerd is met onderliggende hyperlipidemische Stoornissen Myasthenia gravis
<b>Oogaandoeningen</b>	Niet bekend	Oculaire myasthenie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer zelden	Vasculitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak Zeer zelden Niet bekend	Misselijkheid, buikpijn, dyspepsie Pancreatitis Diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zeer zelden	Angio-oedeem, oedeem in het gelaat en andere huidreacties (bijv. eczeem, dermatitis, bulleus exantheem)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zelden Zeer zelden  Niet bekend	Myalgie, spierzwakte, myopathie Rabdomyolyse, lupus erythematosusachtige reacties, myositis Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Niet bekend*	Erectiele dysfunctie
<b>Onderzoeken</b>	Vaak	Verhoogd creatininefosfokinase, 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 gerapporteerd bij sommige statines:

- Slaapstoornissen, inclusief slapeloosheid en nachtmerries
- Geheugenverlies
- Sexuele disfunctie
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitieel longaandoeningen, met name bij langdurige behandeling (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/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).
- Tendinopathie, soms gecompliceerd door scheuren 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 beoordeeld bij 114 patiënten van 9 tot 17 jaar die werden behandeld in twee open-label niet-vergelijkende klinische studies, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd

waargenomen bij volwassenen. In geen van deze twee klinische studies werd een effect waargenomen op de groei en de seksuele ontwikkeling. Deze studies waren echter weinig geschikt om een effect van de behandeling in dit domein waar te nemen.

#### Onderzoeken

Het gebruik van HMG-CoA-reductaseremmers en andere lipidenverlagende middelen ging gepaard met afwijkende biochemische parameters van de leverfunctie. Op basis van gepoolde analyses van gecontroleerde klinische studies werden stijgingen bevestigd van alanineaminotransferase- of aspartaataminotransferasespiegels tot meer dan 3 maal de normale bovengrens die optraden bij 0,2% bij fluvastatine capsules 20 mg/dag, 1,5% tot 1,8% bij fluvastatine capsules 40 mg/dag, 1,9% bij fluvastatine tabletten met verlengende afgifte 80 mg/ dag en bij 2,7% tot 4,9% bij fluvastatine capsules 40 mg tweemaal daags. De meeste patiënten met deze afwijkende biochemische parameters waren asymptomatisch. Aanzienlijke verhogingen van de CK-waarden tot meer dan 5 x ULN werden waargenomen bij een zeer klein aantal patiënten (0,3 tot 1,0%).

#### 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](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Tot op heden is er weinig ervaring met overdosis van fluvastatine. Een specifieke behandeling is niet beschikbaar voor overdosering van fluvastatine. Als een overdosis optreedt, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en dienen, indien nodig, ondersteunende maatregelen te worden genomen. Leverfunctietestwaarden en CK-serumspiegels moeten worden gecontroleerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C 10 AA 04

Fluvastatine, een volledig synthetisch cholesterolverlagend middel, is een competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, dat HMG-CoA omzet in mevalonaat, een precursor van sterolen waaronder cholesterol. Fluvastatine heeft het grootste effect in de lever en is voornamelijk een racemisch mengsel van de twee erythro-enantiomeren waarvan er één farmacologisch actief is. Bij de remming van de biosynthese van cholesterol daalt het cholesterolgehalte in de levercellen, wat de synthese van LDL-receptoren stimuleert en daardoor de opname van LDL-partikels verhoogt. Door deze mechanismen daalt uiteindelijk de plasmaspiegel van cholesterol.

Fluvastatine Sandoz retard 80 mg verlaagt totaal-C, LDL-C, Apo-B en triglyceriden, en verhoogt HDL-C bij patiënten met hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.

In 12 placebogecontroleerde studies met patiënten met type IIa of IIb hyperlipoproteïnemie werd alleen Lescol toegediend bij 1.621 patiënten in een dagelijkse dosis van 20 mg, 40 mg en 80 mg (40 mg tweemaal daags) gedurende minstens 6 weken. In een analyse over 24 weken leidden dagelijkse doses van 20 mg, 40 mg en 80 mg tot dosisafhankelijke dalingen van totaal-C, LDL-C, Apo-B en triglyceriden en verhogingen van HDL-C (zie Tabel 2).

In drie hoofdstudies werden fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte gedurende 24 weken in de vorm van een actieve behandeling toegediend aan meer dan 800 patiënten en vergeleken met fluvastatine 40

mg eenmaal of tweemaal daags. Bij toediening van een enkelvoudige dagelijkse dosis van 80 mg verlaagde fluvastatine totaal-C, LDL-C, triglyceriden (TG) en Apo-B significant (zie Tabel 2).

Een therapeutische respons is goed merkbaar binnen twee weken en een maximale respons wordt binnen vier weken bereikt. Na een behandeling van vier weken bedroeg de mediane daling voor LDL-C 38% en in week 24 (eindpunt) bedroeg de mediane daling voor LDL-C 35%. Significante stijgingen voor HDL-C 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 - C	TG	LDL - C	Apo - B	HDL - C	N	% Δ	N	% Δ	N
<b>Alle patiënten</b>										
Fluvastatine 20 mg 1	747	- 17	747	- 12	747	- 22	114	- 19	747	+ 3
Fluvastatine 40 mg 1	748	- 19	748	- 14	748	- 25	125	- 18	748	+ 4
Fluvastatine 40 mg tweemaal daags	257	- 27	257	- 18	257	- 36	232	- 28	257	+ 6
Fluvastatine 80 mg 2	750	- 25	750	- 19	748	- 35	745	- 27	750	+ 7
<b>Aanvangswaarden TG ≥ 200 mg/dl</b>										
Fluvastatine 20 mg 1	148	- 16	148	- 17	148	- 22	23	- 19	148	+ 6
Fluvastatine 40 mg 1	179	- 18	179	- 20	179	- 24	47	- 18	179	+ 7
Fluvastatine 40 mg tweemaal daags	76	- 27	76	- 23	76	- 35	69	- 28	76	+ 9
Fluvastatine 80 mg 2	239	- 25	239	- 25	237	- 33	235	- 27	239	+ 11

1 Gegevens voor fluvastatine van 12 placebogecontroleerde studies

2 Gegevens voor fluvastatine 80 mg van drie gecontroleerde studies over 24 weken

In de LCAS ('Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study' – studie over lipoproteïne en coronaire atherosclerose) werd het effect van fluvastatine op coronaire atherosclerose beoordeeld aan de hand van kwantitatieve coronaire angiografie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten (35 tot 75 jaar oud) met een coronaire arteriële aandoening en aanvangswaarden voor LDL-C die variëren van 3,0 tot 4,9 mmol/l (115 tot 190 mg/dl). In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie werden 429 patiënten behandeld met ofwel 40 mg fluvastatine per dag of placebo. Kwantitatieve coronaire angiografieën werden bij aanvang en na 2,5 jaar behandeling beoordeeld, en waren beoordeelbaar bij 340 van de 429 patiënten. De behandeling met fluvastatine remde de progressie van coronaire atherosclerotische laesies af met 0,072 mm (betrouwbaarheidsinterval van 95% voor een verschil van behandeling van -0,1222 mm tot -0,022 mm), zoals gemeten over een periode van 2,5 jaar aan de hand van de verandering in minimale diameter van het lumen (fluvastatine -0,028 mm versus placebo -0,100 mm). Er werd geen direct verband tussen de resultaten van angiografie en het cardiovasculair risico aangetoond.

In de LIPS ('Lescol Intervention Prevention Study' – studie over preventieve interventie met fluvastatine) werd het effect van fluvastatine op ernstige cardiale voorvallen (d.w.z. cardiaal overlijden, niet-fataal myocardinfarct en coronaire revascularisatie) beoordeeld bij patiënten met een coronaire hartaandoening die

eerder een geslaagde percutane coronaire interventie ondergaan hadden. Aan de studie namen mannelijke en vrouwelijke patiënten (18 tot 80 jaar oud) deel met een aanvangswaarde voor totaal-C die varieerde van 3,5 tot 7,0 mmol/l (135 tot 270 mg/dl).

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie verminderde fluvastatine (n=844), toegediend gedurende 4 jaar in een dosis van 80 mg per dag, significant het risico op het eerste ernstige cardiale voorval met 22% (p=0,013) in vergelijking met placebo (n=833).

Het primaire eindpunt van een ernstig cardiaal voorval kwam voor bij 21,4% van de patiënten die werden behandeld met fluvastatine versus 26,7% van de patiënten behandeld met placebo (absoluut risico verschil: 5,2%; 95% BI: 1,1 tot 9,3). Deze gunstige effecten waren bijzonder uitgesproken bij diabetici en patiënten met multivasculaire problemen.

#### Pediatrische patiënten

##### Pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

De veiligheid en werkzaamheid van fluvastatine bij kinderen en adolescente patiënten van 9 tot 16 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is beoordeeld in 2 open-label, 37 niet-gecontroleerde klinische studies over een periode van 2 jaar. 114 patiënten (66 jongens en 48 meisjes) werden behandeld met fluvastatine dat toegediend werd als fluvastatine (20 mg/dag tot 40 mg tweemaal daags) of als fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags, waarbij gebruik werd gemaakt van een dosistitratieschema gebaseerd op de LDL-C-respons.

Aan de eerste studie namen 29 prepuberale jongens van 9 tot 12 jaar deel, die een LDL-C-waarde hadden van > een negentigste percentiel voor hun leeftijd en één ouder met primaire hypercholesterolemie en ofwel een familiale voorgeschiedenis van premature ischemische hartaandoening ofwel met xanthoma tendineum. De gemiddelde aanvangswaarde voor LDL-C bedroeg 226 mg/dl, overeenkomend met 5,8 mmol/l (bereik: 137-354 mg/dl, overeenkomend met 3,6-9,2 mmol/l). Alle patiënten startten met fluvastatine 20 mg capsules per dag met een dosisaanpassing iedere 6 weken tot 40 mg per dag en dan 80 mg per dag (40 mg tweemaal daags) om een LDL-C-doelwaarde van 96,7 tot 123,7 mg/dl te bereiken (2,5 tot 3,2 mmol/l).

Aan de tweede studie namen 85 mannelijke en vrouwelijke patiënten deel van 10 tot 16 jaar die een LDL-C-waarde hadden van >190 mg/dl (overeenkomend met 4,9 mmol/l) of een LDL-C-waarde van >160 mg/dl (overeenkomend met 4,1 mmol/l) en met één of meerdere risicofactoren voor een coronaire hartaandoening, of een LDL-C-waarde van >160 mg/dl (overeenkomend met 4,1 mmol/l) en een bewezen LDL-receptordefect. De gemiddelde aanvangswaarde voor LDL-C bedroeg 225 mg/dl, overeenkomend met 5,8 mmol/l (bereik: 148-343 mg/dl, overeenkomend met 3,8-8,9 mmol/l). Alle patiënten startten met fluvastatine 20 mg capsules per dag met een dosisaanpassing iedere 6 weken tot 40 mg per dag en dan 80 mg (fluvastatine tabletten met verlengde afgifte) per dag (om een LDL-C-doelwaarde van <130 mg/dl (3,4 mmol/l) te bereiken. Zeventig patiënten waren puberaal of postpuberaal (n=69 beoordeeld voor werkzaamheid).

In de eerste studie (bij prepuberale jongens) verminderden de fluvastatine 20 tot 80 mg dagelijkse doses de plasmaspiegels voor totaal-C en LDL-C met respectievelijk 21% en 27%. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde bedroeg 161 mg/dl, overeenkomend met 4,2 mmol/l (bereik: 74-336 mg/dl, overeenkomend met 1,9-8,7 mmol/l). In de tweede studie (bij puberale of postpuberale meisjes en jongens) verminderden de fluvastatine 20 tot 80 mg dagelijkse doses de plasmaspiegels voor totaal-C en LDL-C met respectievelijk 22% en 28%. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde bedroeg 159 mg/dl, overeenkomend met 4,1 mmol/l (bereik: 90-295 mg/dl, overeenkomend met 2,3-7,6 mmol/l).

De meeste patiënten in beide studies (83% in de eerste studie en 89% in de tweede studie) werden getitreerd tot een maximumdosis van 80 mg per dag. Bij het eindpunt van de studie had 26 tot 30% van de patiënten in beide studies de vooropgestelde LDL-C-doelwaarde van <130 mg/dl (3,4 mmol/l) bereikt.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na orale toediening van een oplossing aan nuchtere vrijwilligers wordt fluvastatine snel en volledig (98%) geabsorbeerd. Na orale toediening van fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte, en in vergelijking met de capsules, is de absorptiesnelheid van fluvastatine bijna 60% trager, terwijl de gemiddelde verblijfstijd van fluvastatine met ongeveer 4 uur is toegenomen. Bij toediening na voedselinname verloopt de absorptie van de stof trager.

### *Distributie*

Fluvastatine oefent zijn belangrijkste effect in de lever uit; de lever is tevens het belangrijkste orgaan voor het metabolisme ervan. De absolute biologische beschikbaarheid beoordeeld aan de hand van systemische bloedspiegels bedroeg 24%. Het schijnbare distributievolume ( $V_z/f$ ) voor het geneesmiddel bedraagt 330 liter. Meer dan 98% van het circulerende geneesmiddel is aan plasma-eiwitten gebonden; deze binding wordt noch door de concentratie van fluvastatine, noch door warfarine, salicylzuur of glyburide beïnvloed.

### *Biotransformatie*

Fluvastatine wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste componenten die in het bloed circuleren, zijn fluvastatine en de farmacologisch inactieve metaboliet N-desisopropyl-propionzuur. De gehydroxyleerde metabolieten zijn farmacologisch actief, maar komen niet voor in de bloedsomloop. Er bestaan meerdere alternatieve wegen ter hoogte van cytochroom P450 (CYP450) voor de biotransformatie van fluvastatine. Het metabolisme van fluvastatine blijft daarom relatief ongevoelig voor de remming van CYP450.

Fluvastatine remde alleen het metabolisme van de bestanddelen die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd. Ondanks de potentiële competitieve interactie tussen fluvastatine en bestanddelen die CYP2C9-substraten zijn, zoals diclofenac, fenytoïne, tolbutamide en warfarine, tonen de klinische gegevens aan dat deze interactie onwaarschijnlijk is.

### *Eliminatie*

Na toediening van  $^3\text{H}$ -fluvastatine bij gezonde vrijwilligers wordt ongeveer 6% van de radioactiviteit uitgescheiden via de urine en 93% in de feces; fluvastatine maakt minder dan 2% van de totale radioactiviteit uit die wordt uitgescheiden. De plasmaklaring ( $CL/f$ ) van fluvastatine bij de mens bedraagt  $1,8 \pm 0,8$  l/min. De plasmaconcentraties bij steady-state vertonen geen accumulatie van fluvastatine na toediening van 80 mg/dag. Na orale toediening van 40 mg fluvastatine bedraagt de terminale halfwaardetijd van fluvastatine  $2,3 \pm 0,9$  uur.

### *Kenmerken bij patiënten*

In de algemene populatie variëren de plasmaconcentraties van fluvastatine niet in functie van de leeftijd of het geslacht. Bij vrouwen en ouderen werd echter een versnelde respons op de behandeling waargenomen. Aangezien fluvastatine hoofdzakelijk via de galwegen wordt uitgescheiden en aangezien het een significant presysteemisch metabolisme ondergaat, bestaat de kans van accumulatie van het geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### *Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij kinderen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Conventionele studies, waaronder studies naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, toxiciteit bij herhaalde toediening, carcinogeniteit en toxiciteit op de voortplanting, duiden niet op andere risico's voor de patiënt dan welke verwacht werden naar aanleiding van het farmacologische werkingsmechanisme. Allerlei veranderingen werden geïdentificeerd bij toxiciteitstudies, welke

gebruikelijk zijn voor HMG-CoA-reductaseremmers. Op basis van klinische waarnemingen, worden leverfunctieonderzoeken al aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verdere toxiciteit, bij dieren waargenomen, was of niet relevant voor mensen of trad op bij blootstellingsniveaus ruim boven de maximum humane blootstelling, hetgeen weinig relevantie voor klinisch gebruik aangaf. Ondanks theoretische overwegingen over de rol van cholesterol in embryo-ontwikkeling, suggereren dierstudies geen embryotoxisch en teratogeen potentieel van fluvastatine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxyethylcellulose  
Mannitol  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose 50  
Macrogol 6000  
IJzeroxide geel (E172).  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Glazen fles en HDPE fles: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking (OPA/Alu/PVC-Alu). Verpakkingsgrootten van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

HDPE fles met droogmiddel en "snap-on" dop (LDPE) Verpakkingsgrootte van 20, 28, 30, 50, 100 en 250 tabletten met verlengde afgifte.

Ronde, bruinglazen fles, afgesloten met een geruwde plastic dop (HDPE) Verpakkingsgrootten van 20, 28, 30, 50, 100 en 250 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 35264

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

Datum van eerste verleningen van de vergunning: 23 maart 2009  
Datum van laatste hernieuwing: 12 juni 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024