1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvastatine Retard Mylan 80 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 80 mg fluvastatine (als fluvastatinenatrium).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Gele, ronde, biconvexe tablet met een diameter van 10 mm.

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 activiteit, 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

Niet alle goedgekeurde doseringsaanbevelingen kunnen worden opgevolgd met dit product.

Volwassenen

Dyslipidemie
Alvorens een behandeling met fluvastatine in te stellen moeten de patiënten een standaard cholesterolarm 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 fluvastatine, ‘s avonds worden gebruikt. Bij patiënten waarbij een LDL-C-reductie van ≥25% nodig is, is de aanbevolen startdosis 40 mg fulavastatine, ‘s avonds toegediend. De dosis kan worden opgetitreerd tot dagelijks 80 mg, toegediend in één enkele dosis (één Fluvastatine Retard Mylan tablet met verlengde afgifte) op om het even welk tijdstip van de dag, of toegediend als één 40 mg fluvastatine dosis tweemaal per dag (één dosis ‘s ochtends en één dosis ‘s avonds).

Fluvastatine Retard Mylan is alleen verkrijgbaar als 80 mg tabletten met verlengde afgifte. Andere fluvastatine geneesmiddelen dienen te worden gebruikt voor lagere doses (20 mg en 40 mg).

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 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 fluvastatine. 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 fluvastatine tweemaal per dag of één 80 mg fluvastatine 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 werd alleen onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Nierfunctiestoornis
Fluvastatine wordt door de lever geklaard, waarbij minder dan 6% van de toegediende dosis in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van fluvastatine blijft onveranderd bij patiënten met een lichte tot ernstige vorm van nierinsufficiëntie. Daarom hoeft de dosis bij deze patiënten niet te worden aangepast, 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 leveraandoening, of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen
De dosis hoeft niet te worden aangepast bij deze populatie.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

Fluvastatine Mylan capsules kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen en moeten heel worden ingeslikt met een glas water.

De tablet mag niet worden gedeeld, gekauwd of vermalen.

4.3 Contra-indicaties

Fluvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten:
- met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met een actieve leveraandoening of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).
- tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 retard Mylan moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Leverfunctie
Post-marketing gevallen van fataal en niet-fataal leverfalen zijn gemeld met enkele statines waaronder fluvastatine. Hoewel een oorzakelijk verband met fluvastatine behandeling niet is vastgesteld, moeten patiënten worden geadviseerd om mogelijke klachten of verschijnselen van leverfalen (zoals misselijkheid, braken, verlies van eetlust, geelzucht, verminderde hersenfunctie, gemakkelijk blauwe plekken krijgen of bloeden) te melden en dient het stoppen van de behandeling te worden overwogen. Zoals met andere lipidenverlagende middelen wordt aanbevolen bij alle patiënten leverfunctietesten uit te voeren voordat een behandeling wordt ingesteld, 12 weken na het instellen van de behandeling of na een dosisverhoging, en daarna periodiek. Als aspartaataminotransferase of alanineaminotransferase driemaal hoger is dan de normale bovengrens en deze verhoging aanhoudt, moet de behandeling worden stopgezet. In zeer zeldzame gevallen is hepatitis, mogelijk als gevolg van het geneesmiddel, waargenomen. Bij stopzetting van de behandeling verdween deze hepatitis.

Fluvastatine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een leveraandoening of hoog alcoholgebruik.

Skeletspier
Myopathie is zelden gemeld bij fluvastatine. Myositis en rabdomyolyse werden zeer zelden gemeld. Bij patiënten met onverklaarde diffuse myalgie, spiergevoeligheid of -zwakte en/of duidelijke verhoging van de creatinekinasewaarden (CK-waarden) moet worden rekening gehouden met myopathie, myositis of rabdomyolyse. Patiënten moeten daarom worden aangeraden onmiddellijk onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte te melden, in het bijzonder wanneer 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 serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Interactie met fusidinezuur

Fluvastatine mag niet gelijktijdig worden toegevoegd met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, - pijn of gevoeligheid.
De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Fluvastatine Retard Mylan en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Het meten van creatinekinase
Er zijn momenteel geen aanwijzingen die een routinematige controle van totaal CK in plasma of andere enzymwaarden van de spieren noodzakelijk maken bij asymptomatische patiënten die statinen krijgen. Als CK moet worden gemeten, mag dit niet gebeuren na zware inspanningen of bij aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van verhoogde CK-waarde, aangezien dit de interpretatie van de waarde moeilijk maakt.

Vóór de behandeling
Zoals met alle andere statinen moet de arts fluvastatine met voorzichtigheid voorschrijven aan patiënten met predisponerende factoren voor rhabdomyolyse en de bijkomende complicaties. Een creatinekinasewaarde moet worden gemeten vóór aanvang van een behandeling met fluvastatine in de volgende situaties:

- Nierfunctiestoornis
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierstoornissen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat;
- Alcoholmisbruik
- Sepsis
- Hypotensie
- Overmatig gebruik van spieren
- Grote operatie
- Ernstige metabole, endocriene of elektrolytenstoornissen
- Bij ouderen (ouder dan 70 jaar) moet de noodzaak van een dergelijke meting worden overwogen, afhankelijk van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren van rabdomyolyse.

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel en is een klinische controle aanbevolen. Als de CK-waarden bij aanvang significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), moeten de waarden opnieuw worden gemeten binnen de 5 tot 7 dagen om de resultaten te bevestigen. Als de CK-waarden bij aanvang nog steeds significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling
Als spiersymptomen zoals pijn, zwakte of krampen voorkomen bij patiënten die fluvastatine toegediend krijgen, moeten de CK-waarden worden gemeten. De behandeling moet worden stopgezet als deze waarden significant verhoogd zijn (> 5 x ULN).

Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs wanneer CK-waarden verhoogd zijn tot ≤ 5 x ULN, moet beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Als de symptomen verdwijnen en de CK-waarden weer normaal worden, dan mag worden overwogen een behandeling met fluvastatine of een andere statine opnieuw in te stellen met de laagste dosis en onder nauwgezette controle.

Het risico van myopathie blijkt verhoogd te zijn bij patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva (waaronder ciclosporine), fibraten, nicotinezuur of erythromycine in combinatie met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Post-marketing werden geïsoleerde gevallen van myopathie gerapporteerd wanneer fluvastatine gelijktijdig met ciclosporine en wanneer fluvastatine gelijktijdig met colchicinen werd toegediend. Fluvastatine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Interstitiële longziekte
Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte werden gemeld met sommige statines, vooral met een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). De symptomen die optreden kunnen dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) zijn. Wanneer er een vermoeden is dat de patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met een statine 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/m^2; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Pediatrsiche patiënten
Kinderen en adolescenten 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten en niacine
De gelijktijdige inname van fluvastatine met bezafibraat, gemfibrozil, ciprofibraat of niacine (nicotinezuur) heeft geen klinisch relevant effect op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine of het andere lipidenverlagende middel. Toch moeten het voordeel en risico van bijkomende behandeling zorgvuldig worden afgewogen en deze combinaties alleen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt aangezien er een grotere kans op myopathie en/of rabdomyolyse is waargenomen bij

patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met één van deze moleculen toegediend hebben gekregen (zie rubriek 4.4).

Colchicinen
Myotoxiciteit, inclusief spierpijn en -zwakte en rabdomyolyse, werd gemeld bij uitzonderlijke gevallen met gelijktijdige toediening van colchicinen. Het voordeel en risico van gelijktijdige behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen en deze combinaties moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine
Onderzoeken met niertransplantatiepatiënten tonen aan dat de biologische beschikbaarheid van fluvastatine (maximaal 40 mg/dag) niet klinisch significant is verhoogd bij patiënten die een stabiele dosis van ciclosporine krijgen. De resultaten van een ander onderzoek waarbij fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte werden toegediend aan niertransplantatiepatiënten die een stabiele dosis ciclosporine kregen, toonden aan dat de blootstelling aan fluvastatine (AUC) en de maximale concentratie (C_{max}) verdubbelden in vergelijking met de eerdere gegevens bij gezonde personen. Hoewel deze verhoging van het fluvastatinegehalte niet klinisch significant was, moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4). De start- en onderhoudsdosis van fluvastatine moet zo laag mogelijk zijn in geval van combinatie met ciclosporine.

Fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ciclosporine bij gelijktijdige toediening.

Warfarine en andere coumarinederivaten
Bij gezonde vrijwilligers werden de plasmaspiegels en de protrombinetijd van warfarine niet negatief beïnvloed door het gebruik van fluvastatine en warfarine (eenmalige dosis), in vergelijking met de inname van warfarine alleen. Er werden echter zeer zelden geïsoleerde gevallen van episoden van bloedingen en/of een verlengde protrombinetijd gerapporteerd bij patiënten die fluvastatine gelijktijdig met warfarine of andere coumarinederivaten kregen. Het wordt aanbevolen bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten krijgen de protrombinetijd te controleren wanneer een behandeling met fluvastatine wordt ingesteld, stopgezet of bij aanpassingen van de dosering.

Rifampicine
Toediening van fluvastatine bij gezonde vrijwilligers die eerst werden behandeld met rifampicine (rifampine) leidde tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid van fluvastatine met ongeveer 50%. Hoewel tot nu toe geen verandering van de werkzaamheid van de lipidenverlagende werking van fluvastatine klinisch werd bewezen, kan een geschikte dosisaanpassing van fluvastatine gerechtvaardigd zijn bij patiënten die langdurig worden behandeld met rifampicine (bijv. behandeling van tuberculose) om een voldoende verlaging van de lipidenspiegels te verzekeren.

Orale antidiabetica:
Bij patiënten die orale sulfonylurea (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) krijgen als behandeling voor niet-insulineafhankelijke (type 2) diabetes mellitus, leidt de toevoeging van fluvastatine niet tot klinisch significante veranderingen van glykemie. Bij patiënten die niet-insulineafhankelijke (type 2) diabetes mellitus hebben en behandeld worden met glibenclamide (n=32), verhoogde na toediening van fluvastatine (40 mg tweemaal per dag gedurende 14 dagen) de gemiddelde C_{max}, AUC en t½ van glibenclamide met respectievelijk ongeveer 50%, 69% en 121%. Glibencamide (5 tot 20 mg per dag) verhoogde de gemiddelde C_{max} en AUC van fluvastatine met repectievelijk 44% en 51%. In deze studie waren er geen veranderingen in de glucose-, insuline- en C-peptidewaarden. Patiënten die daarentegen gelijktijdig met glibenclamide (glyburide) en fluvastatine worden behandeld, moeten verder op passende wijze worden gecontroleerd wanneer hun dosis fluvastatine wordt verhoogd tot 80 mg per dag.

Galzuurzouten
Fluvastatine moet minstens 4 uur na inname van het hars (bijv. colestyramine) worden toegediend om een significante interactie als gevolg van de binding van het geneesmiddel aan het hars te voorkomen.

Fluconazol
De toediening van fluvastatine aan gezonde vrijwilligers die eerst werden behandeld met fluconazol (CYP2C9-remmer) resulteerde in een verhoging van de blootstelling en de piekconcentratie van fluvastatine met ongeveer 84% en 44%. Hoewel er geen klinisch bewijs was dat het veiligheidsprofiel van fluvastatine gewijzigd was bij patiënten die eerst gedurende 4 dagen met fluconazol werden behandeld, moet men toch voorzichtig zijn wanneer fluvastatine samen met fluconazol wordt toegediend.

Histamine H_2-receptorantagonisten en protonpompremmers
De gelijktijdige toediening van fluvastatine met cimetidine, ranitidine of omeprazol verhoogt de biologische beschikbaarheid van fluvastatine, maar dat is klinisch niet relevant.

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 zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties opgetreden wanneer fluvastatine gelijktijdig met propranolol, digoxine, losartan, clopidogrel of amlodipine werd toegediend. Op basis van de farmacokinetische gegevens zijn er geen controles of dosisaanpassingen vereist wanneer fluvastatine gelijktijdig met deze middelen wordt toegediend.

Itraconazol en erytromycine
De gelijktijdige toediening van fluvastatine met de krachtige cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmers itraconazol en erytromycine heeft geringe effecten op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine. Aangezien dit enzym een geringe invloed heeft op het metabolisme van fluvastatine verwacht men dat het onwaarschijnlijk is dat andere CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ciclosporine) een effect hebben op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine.

Flusidinezuur
Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, 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 rabdomyolyse (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/pompelmoessap
Gezien de afwezigheid van een interactie tussen fluvastatine en andere CYP3A4-substraten, wordt er geen interactie verwacht tussen fluvastatine en grapefruitsap/pompelmoessap.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken.

Als een patiënt zwanger wordt tijdens een behandeling met fluvastatine, dan moet de behandeling worden stopgezet.

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 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 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 werden geen studies uitgevoerd over het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn milde gastro-intestinale symptomen, slapeloosheid en hoofdpijn.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens de MEDRA systeemorgaanklassen. Binnen iedere systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld volgens frequentie, met de meest frequente eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen vermeld naar afnemende ernst. Bovendien wordt de overeenkomstige frequentiecategorie vermeld voor iedere bijwerking, aan de hand van de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, < 1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden:	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreactie (uitslag, urticaria)
Zeer zelden:	Anafylactische reactie
Psychische stoornissen	
Vaak:	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Zeer zelden:	Paresthesie, dysesthesie, hypo-esthesie waarvan bekend is dat het geassocieerd is met onderliggende hyperlipidemische stoornissen

Niet bekend	Myasthenia gravis
Oogaandoening	
Niet bekend	Ocular myasthenia
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden:	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend*	Interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Misselijkheid, buikpijn, dyspepsie
Zeer zelden:	Pancreatitis
Niet bekend:	Diarree
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden:	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden:	Angio-oedeem, gezichtsoedeem of andere huidreacties (bijv. eczeem, dermatitis, bulleus exantheem)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden:	Myalgie, spierzwakte, myopathie
Zeer zelden:	Rabdomyolyse, lupusachtig syndroom, myositis
Niet bekend:	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Niet bekend*:	Erectiele disfunctie
Onderzoeken	
Vaak:	Bloed creatinine fosfokinase verhoogd, bloed transaminases verhoogd

* Gebaseerd op post-marketing ervaring met fluvastatine uit spontane meldingen en literatuur gevallen. Aangezien deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld uit een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk hun frequentie betrouwbaar te schatten die daarom wordt gecategoriseerd als niet bekend.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met sommige statines
- Slaapstoornissen, inclusief slapeloosheid en nachtmerries
- Geheugenverlies
- Seksuele disfunctie
- Depressie;
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter ≥5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie);
- Tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.

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 verlengde 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).

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: C10 AA04

Werkingsmechanisme
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 tabletten met verlengde afgifte verlagen het totaal-C, LDL-C, Apo-B en triglyceriden, en verhoogt HDL-C bij patiënten met hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In 12 placebogecontroleerde studies met patiënten met type IIa of IIb hyperlipoproteïnemie werden alleen fluvastatine capsules 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 werd fluvastatine retard 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 tabletten met verlengde afgifte 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 procentuele verandering in lipidenparameters in week 24 ten opzichte van de aanvangswaarden
Placebogecontroleerde studies (fluvastatine capsules) en actief gecontroleerde studies (fluvastatine tabletten met verlengde afgifte)

	Totaal-C		**TG**		**LDL-C**		**Apo-B**		**HDL-C**	
Dosis	**N**	**% Δ**	**N**	**% Δ**	**N**	**% Δ**	**N**	**% Δ**	**N**	**% Δ**
Alle patiënten										
Fluvastatine 20 mg capsules[1]	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatine 40 mg capsules[1]	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatine 40 mg tweemaal daags[1]	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte[2]	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Aanvangswaarden TG ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatine 20 mg capsules[1]	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatine 40 mg capsules[1]	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatine 40 mg capsules tweemaal daags[1]	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte[2]	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

[1]Gegevens voor fluvastatine capsules van 12 placebogecontroleerde studies
[2]Gegevens voor fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte 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 Lescol) 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.

Kinderen

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De veiligheid en werkzaamheid van fluvastatine capsules en fluvastatine tabletten met verlengde afgifte bij kinderen en adolescente patiënten van 9 tot 16 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is beoordeeld in 2 open-label, 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 capsules (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 of één fluvastatine 80 mg tablet met verlengde afgifte per dag) 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 per dag (fluvastatine 80 mg tabletten met verlengde afgifte) 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) verminderde 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) verminderde 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 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 3H-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 ± 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 capsules bedraagt de terminale halfwaardetijd van fluvastatine 2,3 ± 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 presystemisch 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, duidden 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 blootstellingniveaus 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

Tabletkern:
Povidon
Microkristallijne cellulose
Hydroxyethylcellulose
Mannitol
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose 50
Macrogol 6000
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking (OPA/Alu/PVC-Alu): 3 jaar
Glazen fles en HDPE fles met droogmiddel: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakking: De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren ter berscherming 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, 60, 90, 98, 100 of 490 tabletten met verlengde afgifte.

HDPE-fles met droogmiddel en klipdop (LDPE) met een verzegelde ring. Droogmiddelen zijn HDPE plastic busjes gevuld met geactiveerde silicagel. Verpakkingsgrootten van 250 tabletten met verlengde afgifte.

Ronde, bruine, glazen fles met rubber plastic afsluitdop (HDPE) met schroefdraad en verzegeling. Droogmiddelen zijn HDPE plastic busjes gevuld met geactiveerde silicagel. Verpakkingsgrootten van 28, 98, 100, 250 of 500 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 35265

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 september 2008
Datum van laatste verlenging: 22 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 april 2023.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.