


Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 35306	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2303      Pag. 1 van 15

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 84,48 mg fluvastatinenatrium wat overeenkomt met 80 mg fluvastatine als vrij zuur.

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 het dieet en andere niet farmacologische behandelingen (bijvoorbeeld lichamelijke activiteit, gewichtsvermindering) onvoldoende zijn.

#### Secundaire preventie bij coronaire hartaandoeningen

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering


##### *Volwassenen*

#### Dyslipidemie

Alvorens een behandeling met Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg 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 worden gebruikt in de avond. Bij patiënten waarbij een LDL-C-reductie van  $\geq 25\%$  nodig is, is de aanbevolen startdosis 40 mg fluvastatine die toegediend wordt in de avond. De dosis kan worden opgetitreerd tot dagelijks 80 mg, toegediend in één enkele dosis (één fluvastatin tablet met verlengde afgifte) op om het even welk tijdstip van de dag of toegediend als één 40 mg fluvastatine capsule tweemaal per dag (één 's ochtends en één 's avonds). Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg is alleen

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 2 van 15

maar verkrijgbaar als 80 mg tabletten met een verlengde afgifte. Voor doseringen van 20 mg en 40 mg moeten andere fluvastatine middelen gebruikt worden.

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 Aurobindo SR 80 mg is een doeltreffende monotherapie. Wanneer Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg 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 Aurobindo SR 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 startdosering 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. Deze kan toegediend worden door één tablet Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg per dag of één capsule Fluvastatine Aurobindo 40 mg tweemaal daags.

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg is alleen maar verkrijgbaar als 80 mg tabletten met een verlengde afgifte. Voor doseringen van 20 mg en 40 mg moeten andere fluvastatine middelen gebruikt worden.

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 Aurobindo SR 80 mg 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 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 Aurobindo SR 80 mg 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.

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 35306	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2303      Pag. 3 van 15

### Wijze van toediening

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg tabletten kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen en moeten heel worden ingeslikt met een glas water.

### **4.3 Contra-indicaties**

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met een actieve leverziekte of onverklaarde, persisterende verhogingen van de serumtransaminasen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).
- zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Leverfunctie

Er zijn post-marketing gevallen van fataal en niet-fataal leverfalen gemeld met enkele statines waaronder fluvastatine. Hoewel een oorzakelijk verband met een fluvastatine behandeling niet is vastgesteld, dienen patiënten geadviseerd te worden om eventuele symptomen of tekenen van leverfalen (bijv. misselijk, braken, verlies van eetlust, geelzucht, verminderde hersenfunctie, makkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgen) te melden, en het stopzetten van de behandeling dient overwogen te worden.

Net als bij andere lipidenverlagende middelen 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 Aurobindo SR 80 mg wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of zwaar alcoholgebruik.

#### Skeletspieren


Myopathie is zelden gemeld bij fluvastatine. 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.

#### Immuungemedieerde necrotiserende myopathie

Er zijn zeer zelden gevallen gemeld van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinische gekenmerkt door persistent proximale spierzwakte en verhoogde serum creatine kinase, die aanhouden ondanks het staken van de behandeling met statines.

#### 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.

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 4 van 15

### Voor 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
- Bloedvergiftiging
- Hypotensie
- Overmatige beweging van een spier
- Grote operatie
- Ernstige metabole-, endocriene- of electrolytstoornissen
- 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 worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen en wordt klinische controle aanbevolen. Als de CK-spiegels bij aanvang van de behandeling significant verhoogd zijn (>5 x ULN), moeten de spiegels binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald worden om de uitkomsten te bevestigen. Als de CK-spiegels dan bij aanvang nog steeds significant verhoogd zijn (>5 x ULN), mag de behandeling niet 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 lager zijn dan 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.

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. Postmarketing werden geïsoleerde gevallen van myopathie gerapporteerd wanneer fluvastatine gelijktijdig met ciclosporine en wanneer fluvastatine gelijktijdig met colchicinen werd toegediend. Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

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

### Interstitiële longziekten

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekten 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

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 35306	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2303      Pag. 5 van 15

er een vermoeden is dat de patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met een statine worden gestopt.

#### Interactie met fusidinezuur

Fluvastatine mag niet tegelijk worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van een fusidinezuur behandeling. Bij patiënten waar het gebruik van systemische fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de statine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuur behandeling. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met een dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines hebben gekregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken indien zij symptomen van spierzwakte, pijn of gevoeligheid ervaren.

De statine behandeling mag geïntroduceerd worden zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur. In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld, voor de behandeling van ernstige infecties, mag de behoefte aan gelijktijdige toediening van fluvastatine en fusidinezuur alleen van geval tot geval worden beschouwd en onder streng medisch toezicht.

#### 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

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

Bij patiënten onder de 18 jaar is de effectiviteit en veiligheid van behandelingsperioden van meer dan 2 jaar niet onderzocht. Er zijn geen data beschikbaar over de fysieke, intellectuele en seksuele rijping voor langere behandelperioden. De lange-termijneffectiviteit van fluvastatinetherapie bij kinderen om de morbiditeit en mortaliteit tijdens volwassenheid te verminderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Fluvastatinegebruik is alleen onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie (voor details, zie rubriek 5.1). In het geval van jongere kinderen dienen de potentiële risico's en voordelen nauwkeurig te worden afgewogen voor start van behandeling, aangezien de ervaring bij 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 die bekend staat als homozygote familiale hypercholesterolemie.


#### Hulpstof

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

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

#### 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

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 6 van 15

lipidenverlagende stoffen. Aangezien er een verhoogd risico is waargenomen van myopathie en/of rhabdomyolyse bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met deze stoffen, moeten de voor- en nadelen van gelijktijdige behandeling zorgvuldig worden afgewogen en deze combinaties mogen alleen met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

#### Colchicines

Bij gelijktijdige toediening van colchicine werd 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

Onderzoeken bij niertransplantatiepatiënten tonen 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 verlengde afgifte werd toegediend aan niertransplantatiepatiënten die stabiele doses ciclosporine kregen, toonden aan dat blootstelling aan fluvastatine (AUC) en de maximum concentratie ( $C_{max}$ ) verdubbelden 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 mogelijk zijn in geval het gecombineerd wordt met ciclosporine.

Fluvastatine Aurobindo 80 mg, verlengde afgifte tabletten hadden geen effect op de biologische beschikbaarheid van ciclosporine bij gelijktijdig gebruik.

#### 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.



<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 7 van 15

### 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

De omvang van de veranderingen in de farmacokinetiek van fenytoïne bij gelijktijdige toediening met fluvastatine is betrekkelijk gering en niet klinisch significant. Daarom is het voldoende om bij gelijktijdig gebruik met fluvastatine de plasmaspiegels van fenytoïne op de gebruikelijke wijze te controleren.

### 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 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.

### Grapefruitsap

Gezien de afwezigheid van een interactie tussen fluvastatine en andere CYP3A4 substraten, wordt er geen interactie verwacht tussen fluvastatine en grapefruitsap.


### Fusidinezuur

Het risico op myopathie inclusief rhabdomyolyse kan worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van systemische fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of het farmacodynamische is of farmacokinetische of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele met een dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie hebben gekregen. Als de behandeling met systemische fusidinezuur noodzakelijk is, dient de fluvastatine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuur behandeling. Zie ook rubriek 4.4.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectief anticonceptie middel gebruiken.

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2303      Pag. 8 van 15

Indien een patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg 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 Aurobindo SR 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 Aurobindo SR 80 mg is gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

In dierstudies zijn geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

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

Er zijn 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, slaperigheid en hoofdpijn.

De bijwerkingen (Tabel 1) zijn vermeld volgens de MedDRA systeem orgaanklasse. Binnen elk systeem orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt per frequentie, te beginnen bij de meest frequente. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. Naast de corresponderende frequentie categorie wordt er gebruik gemaakt van de volgende conventie (CIOMS III) welke ook is gegeven bij elke bijwerking: 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 ( $\leq 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare gegevens).

<b>Tabel 1 Bijwerkingen</b>	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties (uitslag, netelroos)
Zeer zelden:	Anafylactische reactie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	




Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 35306	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2303      Pag. 9 van 15

Vaak:	Hoofdpijn
Zeer zelden:	Paresthesie, dysesthesie, hypo-esthesie waarvan bekend is dat het geassocieerd is met onderliggende hyperlipidemische stoornissen
Niet bekend	Myasthenia gravis
<b>Oogaandoeningen</b>	
Niet bekend	Oculaire myasthenie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Interstitiële longziekte
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Misselijkheid, buikpijn, dyspepsie
Zeer zelden:	Pancreatitis
Niet bekend:	Diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Angio-oedeem, gezichtsoedeem en andere huidreacties (bijv. eczeem, dermatitis, bulleus exantheem)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Zelden:	Myalgie, spierzwakte, myopathie
Zeer zelden:	Rabdomyolyse, lupusachtige syndroom, myositis
Niet bekend:	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)
<b>Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen</b>	
Niet bekend:*	Erectiestoornis
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak:	Verhoogde bloedcreatinefosfokinase, verhoogde bloedtransaminasen

\* Gebaseerd op post-marketing onderzoeken met fluvastatine door middel van spontane meldingen en gevallen bekend uit literatuurstudies. Deze bijwerkingen zijn vrijwillig gemeld en komen uit een populatie van onbekende grootte, daarom is het niet mogelijk een betrouwbare schatting te maken van de frequentie en is derhalve gecategoriseerd als niet bekend.

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- slaapstoornissen, waaronder slapeloosheid en nachtmerries
- geheugenverlies
- seksuele disfunctie
- depressie
- 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 het afscheuren van een pees.

Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 35306	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2303	

### Pediatrische patiënten

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

Het veiligheidsprofiel van fluvastatine in kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie dat is bepaald in 114 patiënten in de leeftijd van 9 tot 17 jaar oud, behandeld in 2 open-label, niet-vergelijkende klinische studies is vergelijkbaar met het profiel in volwassenen. In beide klinische studies was er geen effect zichtbaar op groei en seksuele ontwikkeling. De kans dat een effect van de behandeling op deze gebieden in deze studies opgemerkt zou worden, is echter laag.

### 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 fluvastatin capsules 40 mg/dag, 1,9% bij fluvastatin verlengde afgifte tabletten 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 groep: HMG-CoA-reductaseremmers ATC-code: C10A A04

Fluvastatine, een volledig synthetische cholesterolverlager, is een competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, die verantwoordelijk is voor de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder cholesterol. Fluvastatine heeft het grootste effect in de lever en is voornamelijk een racemisch mengsel van twee erythro-enantiomeren, waarvan er één farmacologisch actief is.. Door de remming van de biosynthese van cholesterol wordt de hoeveelheid cholesterol in hepatische cellen verlaagd, waardoor de synthese van LDL-receptoren wordt gestimuleerd en de opname van LDL-deeltjes toeneemt. Het uiteindelijke gevolg van deze mechanismen is een verlaging van de cholesterolconcentratie in het plasma.

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

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2303    Pag. 11 van 15

In 12 placebogecontroleerde studies met patiënten met type IIa of IIb hyperlipoproteïnemie werd alleen fluvastatine 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 80 mg verlengde afgifte tabletten 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 verlengde afgifte tabletten verlaagde 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.


**Table 2**                      **Mediane procentuele verandering in lipidenparameters in week 24 ten opzichte van de aanvangswaarden Placebogecontroleerde studies (fluvastatine 20 mg en 40 mg capsules) en actief gecontroleerde studies (fluvastatine verlengde afgifte tabletten)**

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

<sup>1</sup> Gegevens voor fluvastatine 20 mg en 40 mg capsules van 12 placebogecontroleerde studies

<sup>2</sup> Gegevens voor fluvastatine 80 mg verlengde afgifte tablet 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),

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 12 van 15

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.

#### Pediatrische patiënten


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

De veiligheid en werkzaamheid van fluvastatine capsules en fluvastatine verlengde afgifte tabletten bij kinderen en adolescente patiënten van 9 tot 16 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is beoordeeld in twee 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 aanvangswaarden 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 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 vervolgens 80 mg per dag (fluvastatine 80 mg verlengde afgifte tabletten) 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

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 13 van 15

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, equivalent aan 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 verlengde afgifte tabletten 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 gehydroxyeerde 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 <sup>3</sup>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 Fluvastatin 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

<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2303      Pag. 14 van 15

presysteemisch metabolisme ondergaat, bestaat de kans van accumulatie van het geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Kinderen en jongeren met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek 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**

#### Tabletkern:

Povidon  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxyethylcellulose  
Mannitol  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Hypromellose 50  
Macrogol 6000  
IJzeroxide geel (E172).  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisters: 3 jaar  
Glazen fles en HDPE fles: 2 jaar


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

Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakkingen: Bewaar de blisterverpakkingen in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen het licht.

Glazen fles en HDPE fles: Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht en licht.



<b>Fluvastatine Aurobindo SR 80 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	<b>RVG 35306</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2303      Pag. 15 van 15

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Blisterverpakking (OPA/Alu/PVC-Alu). Verpakkingsgrootten van 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte.
- HDPE fles met droogmiddel en “snap-on” dop (LDPE) met een zegelring. Droogmiddelen zijn plastic HDPE containers gevuld met silica gel. Verpakkingsgrootte van 250 tabletten met verlengde afgifte.
- Ronde, bruinglazen fles, afgesloten met een geruwde plastic dop (HDPE) met schroefdraad en afsluiting. Droogmiddelen zijn HDPE plastic containers met geactiveerd silicagel. Verpakkingsgrootte van 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

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

RVG 35306

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2008

Datum van laatste hernieuwing:

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 31 maart 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen:  
[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)