ANSM - Mis à jour le : 06/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluvastatine sodique..... 42,12 mg
Quantité correspondante à fluvastatine..... 40,00 mg

Pour une gélule.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dyslipidémies

Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate.

Prévention secondaire des maladies coronariennes

Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Dyslipidémies

Avant d'instaurer un traitement par FLUVASTATINE BIOGARAN, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, qui devra être poursuivi pendant le traitement.

Les posologies initiales et d'entretien doivent être adaptées en fonction du taux initial de LDL-C et de l'objectif thérapeutique à atteindre.

Les posologies recommandées varient de 20 à 80 mg/jour. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C 25%, une dose initiale de 20 mg de fluvastatine peut être prise le soir. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C ? 25%, la posologie initiale recommandée est de 40 mg de fluvastatine prise le soir. La dose peut être augmentée à 80 mg de fluvastatine par jour, administrée en prise unique (un comprimé pelliculé à libération prolongée de FLUVASTATINE BIOGARAN L.P.) à tout moment de la journée ou 40 mg de fluvastatine pris deux fois par jour (une dose le matin et une dose le soir).

L'effet hypolipémiant maximum à une dose donnée est observé dans un délai de 4 semaines. Les adaptations posologiques doivent être effectuées à intervalles d'au moins 4 semaines.

Prévention secondaire des maladies coronariennes

Chez les patients présentant une pathologie coronaire et ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée, la posologie appropriée est de 80 mg de fluvastatine par jour.

FLUVASTATINE BIOGARAN est efficace en monothérapie. Lorsque FLUVASTATINE BIOGARAN est associé à la cholestyramine ou à d'autres résines, il doit être administré au moins 4 heures après la résine pour éviter une interaction significative due à la fixation du médicament sur la résine. Lorsqu'une administration concomitante avec un fibrate ou de la niacine est nécessaire, le bénéfice et le risque de ce traitement concomitant doivent être évalués avec soin (voir rubrique 4.5 pour une utilisation avec les fibrates ou la niacine).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Avant d'instaurer un traitement par FLUVASTATINE BIOGARAN chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard, et doivent le poursuivre pendant toute la durée du traitement.

La posologie initiale recommandée est de 20 mg de fluvastatine. Les adaptations posologiques doivent être effectuées à intervalles de 6 semaines. Les doses doivent être adaptées en fonction du taux initial de LDL-C et de l'objectif thérapeutique recommandé à atteindre. La posologie maximale est de 80 mg par jour administrée soit sous forme de gélules de FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg deux fois par jour soit 80 mg de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée une fois par jour.

L'utilisation de la fluvastatine en association avec l'acide nicotinique, la chlolestyramine ou les fibrates chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

La fluvastatine a été étudiée uniquement chez les enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Altération de la fonction rénale

FLUVASTATINE BIOGARAN est éliminé par le foie, et moins de 6 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines. La pharmacocinétique de la fluvastatine n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ces patients, toutefois, en raison de l'expérience limitée avec des doses supérieures à 40 mg/jour en cas d'altération sévère de la fonction rénale (ClCr 0,5 ml/sec ou 30 ml/min), ces doses doivent être initiées avec précaution.

Altération de la fonction hépatique

FLUVASTATINE BIOGARAN est contre-indiqué chez les patients présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Mode d’administration

Les gélules de FLUVASTATINE BIOGARAN peuvent être pris au cours ou en-dehors des repas et doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

FLUVASTATINE BIOGARAN est contre-indiqué chez les patients :

- avec une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8) ;
- pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

Des cas d’insuffisance hépatique fatale et non fatale ont été rapportés depuis la commercialisation des statines, y compris avec la fluvastatine. Bien qu’un lien de causalité avec la fluvastatine n’ait pas été établi, les patients doivent être informés de signaler tous symptômes potentiels ou signes d’insuffisance hépatique (tels que nausées, vomissements, perte d’appétit, jaunisse, fonctions cérébrales altérées, ecchymose ou saignement facile), et l’arrêt du traitement doit être envisagé.

Comme avec les autres traitements hypolipémiants, il est recommandé de contrôler la fonction hépatique chez tous les patients avant l’instauration du traitement, ainsi que 12 semaines après le début du traitement ou lors d’une augmentation de la posologie et périodiquement par la suite. Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation persistante de l’aspartate aminotransférase ou de l’alanine aminotransférase supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale. De très rares cas d'hépatites possiblement liés avec la fluvastatine et réversibles après l’arrêt du traitement ont été observés.

FLUVASTATINE BIOGARAN doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pathologies hépatiques ou de consommation importante d'alcool.

Effets musculaires

De rares cas de myopathie ont été rapportés avec la fluvastatine. De très rares cas de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Chez les patients présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, et/ou une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK), il convient de rechercher une éventuelle myopathie, myosite ou rhabdomyolyse. Par conséquent, il doit être recommandé aux patients de signaler

immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, notamment si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). FLUVASTATINE BIOGARAN doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Interactions avec l'acide fusidique

FLUVASTATINE BIOGARAN ne doit pas être administré de façon concomitante avec des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours après l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients pour qui l'utilisation d'acide fusidique par voie systémique est jugée indispensable, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique concomitamment avec des statines (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être repris sept jours après la dernière prise d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, où un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une administration concomitante de FLUVASTATINE BIOGARAN avec de l'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Dosage de la créatine kinase

Il ne semble pas actuellement nécessaire de surveiller en routine les taux plasmatiques de CK totale ou d'autres enzymes musculaires chez les patients asymptomatiques traités par statines. Si le dosage de la CK doit être effectué, il ne doit pas être effectué après un effort physique intense ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CK, car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile.

Avant le traitement

Comme avec toutes les autres statines, la fluvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse et de ses complications. Le dosage de la créatine kinase doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par la fluvastatine dans les cas suivants :

- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de pathologies musculaires héréditaires ;
- antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate ;

- alcoolisme ;
- état septique ;
- hypotension ;
- exercice musculaire intense ;
- intervention chirurgicale majeure ;
- troubles métaboliques, endocriniens ou des électrolytes sévères ;
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ce dosage doit être envisagée, en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse.

Dans ces situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport à ses bénéfices potentiels et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux initiaux de CK sont significativement augmentés (> 5 fois la LSN), un deuxième dosage doit être effectué dans les 5 à 7 jours suivants pour confirmer les résultats. Si les taux initiaux de CK restent significativement élevés (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

En cas d'apparition de symptômes musculaires tels que douleur, faiblesse ou crampes chez des patients recevant de la fluvastatine, un dosage des taux de CK doit être effectué. Si ces taux sont significativement élevés (> 5 fois la LSN), le traitement doit être arrêté.

Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne dans la vie quotidienne, l'interruption du traitement doit être envisagée, même si les taux de CK sont à 5 fois la LSN.

Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK se normalisent, une réintroduction de la fluvastatine ou d'une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance étroite.

Une augmentation du risque de myopathie a été rapportée chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs (y compris la ciclosporine), des fibrates, de l'acide nicotinique ou de l'érythromycine en association avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des cas isolés de myopathie ont été rapportés après la commercialisation du médicament lors de l'administration concomitante de fluvastatine avec de la ciclosporine, et de la fluvastatine avec de la colchicine. FLUVASTATINE BIOGARAN doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant ce type de traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les patients de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées sur une période supérieure à deux ans. Aucune donnée concernant le développement physique, intellectuel et sexuel en cas de traitement au long cours n'est disponible. L'efficacité à long terme du traitement par la fluvastatine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

La fluvastatine n'a été étudiée que chez des enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubrique 5.1 pour des informations détaillées). L'expérience étant très limitée chez les enfants prépubères, les risques et bénéfices potentiels doivent être évalués soigneusement avant l'instauration du traitement.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Aucune donnée concernant l'utilisation de la fluvastatine chez les patients présentant une pathologie très rare appelée hypercholestérolémie familiale homozygote n'est disponible.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Fibrates et niacine

L'administration concomitante de fluvastatine et de bézafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate ou de niacine (acide nicotinique) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité de la fluvastatine ni sur celle des autres agents hypolipémiants. Cependant, un risque accru de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ayant été observé chez les patients recevant des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec ces molécules, le bénéfice et le risque de ces traitements concomitants doivent être soigneusement évalués et ces associations doivent être utilisées uniquement avec prudence (voir rubrique 4.4).

+ Colchicine

Une myotoxicité, incluant des douleurs et une faiblesse musculaire ainsi qu'une rhabdomyolyse, a été rapportée dans des cas isolés après administration concomitante de colchicine. Le bénéfice et le risque de ce traitement concomitant doivent être évalués avec soin et cette association doit être utilisée uniquement avec prudence (voir rubrique 4.4).

+ Ciclosporine

Les études réalisées chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale indiquent que la biodisponibilité de la fluvastatine (jusqu'à 40 mg/jour) n'est pas augmentée de façon cliniquement significative chez les patients sous doses stables de ciclosporine. Les résultats d'une autre étude au cours de laquelle 80 mg de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée ont été administrés à des patients transplantés rénaux traités par la

ciclosporine à doses stables ont montré que l'exposition à la fluvastatine (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) ont doublé par rapport aux données historiques observées chez des sujets sains. Bien que ces élévations des concentrations de fluvastatine n'étaient pas cliniquement significatives, cette association doit être utilisée avec prudence. Le traitement par fluvastatine doit être instauré et maintenu à la dose la plus faible possible en cas d'association avec la ciclosporine.

Les gélules de FLUVASTATINE BIOGARAN (40 mg de fluvastatine) administrées de façon concomitante avec la ciclosporine n'ont aucun effet sur la biodisponibilité de la ciclosporine.

+ Warfarine et autres dérivés coumariniques

Chez les volontaires sains, l'utilisation de fluvastatine et de warfarine (dose unique) n'a pas fait diminué les concentrations plasmatiques de la warfarine ni modifié le temps de prothrombine, par rapport à l'administration de warfarine seule.

Cependant, des cas isolés d'épisodes hémorragiques et/ou d'augmentation du temps de prothrombine ont été rapportés très rarement chez des patients sous fluvastatine recevant de façon concomitante de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques. Il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la fluvastatine, ou lors de toute modification de la posologie chez les patients recevant de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

+ Rifampicine

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains ayant reçu préalablement de la rifampicine a entraîné une diminution d'environ 50 % de la biodisponibilité de la fluvastatine. Même si on ne dispose actuellement d'aucune donnée clinique indiquant une diminution de l'efficacité hypolipémiante de la fluvastatine, un ajustement posologique de la fluvastatine peut être nécessaire chez les patients devant recevoir un traitement au long cours par la rifampicine (par exemple pour traiter une tuberculose), pour assurer une réduction satisfaisante de la lipémie.

+ Antidiabétiques oraux

Chez les patients recevant des sulfamides hypoglycémiants par voie orale (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) pour le traitement d'un diabète non insulinodépendant (type 2) (DNID), l'ajout de fluvastatine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives du contrôle glycémique. Chez les patients diabétiques de type 2 traités par le glibenclamide (n = 32), l'administration de fluvastatine (40 mg deux fois par jour pendant 14 jours) a augmenté les valeurs moyennes de la C_{max}, de l'ASC et du $t_{1/2}$ du glibenclamide d'environ 50 %, 69 % et 121 %, respectivement. Le glibenclamide (5 à 20 mg par jour) a augmenté la C_{max} et l'ASC moyennes de la fluvastatine de 44 % et 51 % respectivement. Il n'a pas été observé dans cette étude de modification des taux de glucose, d'insuline et de peptide C. Cependant, les patients recevant un traitement concomitant par le glibenclamide (glyburide) et la fluvastatine doivent continuer à être surveillés de façon appropriée si la posologie de la fluvastatine est augmentée à 80 mg par jour.

+ Chélateurs des acides biliaires

La fluvastatine doit être administrée au moins 4 heures après la résine (par exemple chlolestyramine), pour éviter une interaction significative due à la fixation du médicament sur la résine.

+ Fluconazole

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains prétraités par du fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9), a augmenté l'exposition et la concentration maximale de la fluvastatine d'environ 84 % et 44 %. Bien qu'aucun signe clinique de modification du profil de tolérance de la fluvastatine chez les patients prétraités par le fluconazole pendant 4 jours n'a été mis en évidence, la prudence est requise en cas d'administration concomitante de fluvastatine avec le fluconazole.

+ Antagonistes des récepteurs histaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration concomitante de fluvastatine avec la cimétidine, la ranitidine ou l'oméprazole augmente la biodisponibilité de la fluvastatine sans toutefois qu'il y ait de répercussion clinique.

+ Phénytoïne

L'importance des modifications pharmacocinétiques de la phénytoïne lors de l'administration concomitante avec la fluvastatine, est relativement faible et non cliniquement significative. Par conséquent, une surveillance régulière des taux plasmatiques de phénytoïne est suffisante lors de l'administration concomitante avec la fluvastatine.

+ Médicaments cardiovasculaires

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative ne se produit en cas d'administration concomitante de la fluvastatine avec le propranolol, la digoxine, le losartan, le clopidogrel ou l'amlodipine. Selon les données pharmacocinétiques, aucune surveillance ni adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de la fluvastatine avec ces médicaments.

+ Itraconazole et érythromycine

L'administration concomitante de fluvastatine et d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que l'itraconazole et l'érythromycine, a des effets minimes sur la biodisponibilité de la fluvastatine. Etant donné l'implication minime de cette enzyme dans le métabolisme de la fluvastatine, il semble peu probable que d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ciclosporine) modifient la biodisponibilité de la fluvastatine.

+ Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) n'est pas connu. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) chez des patients recevant cette association ont été rapportés.

Lorsque le traitement par acide fusidique est nécessaire, le traitement par FLUVASTATINE BIOGARAN doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Voir aussi la rubrique 4.4.

+ Jus de pamplemousse

Etant donné l'absence d'interaction de la fluvastatine avec d'autres substrats du CYP3A4, une interaction entre la fluvastatine et le jus de pamplemousse n'est pas attendue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par FLUVASTATINE BIOGARAN, le traitement doit être interrompu.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la fluvastatine pendant la grossesse.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase diminuant la synthèse du cholestérol et possiblement d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, leur administration chez la femme enceinte pourrait avoir des effets délétères sur le fœtus. Par conséquent, FLUVASTATINE BIOGARAN est contre-indiqué en cas de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Selon des données non cliniques, l'excrétion de la fluvastatine dans le lait maternel est possible. Les données sur les effets de la fluvastatine chez les nouveaux-nés et les nourrissons sont insuffisantes.

FLUVASTATINE BIOGARAN est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité masculine ou féminine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux légers, des insomnies et des céphalées.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont listés selon le système organe classe MedDRA. Au sein de chaque système organe classe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont établies pour chaque effet indésirable selon la convention suivante : très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1 000 à 1/100) ; rare (?1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très rare :	Thrombopénie
Affections du système immunitaire		
	Rare :	Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, urticaire)
	Très rare :	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques		
	Fréquent :	Insomnies
Affections du système nerveux		
	Fréquent :	Céphalées
	Très rare :	Paresthésies, dysesthésies, hypoesthésies connues également pour être associées aux troubles hyperlipidémiques sous-jacents
	Fréquence indéterminée :	Myasthénie
Affections oculaires		
	Fréquence indéterminée :	Myasthénie oculaire
Affections vasculaires		

Très rare :	Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée* :	Pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales

Fréquent :	Nausées, douleurs abdominales, dyspepsie
Très rare :	Pancréatite
Fréquence indéterminée* :	Diarrhée

Affections hépatobiliaires

Très rare :	Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare :	Angio-œdème, œdème du visage et autres réactions cutanées (par exemple eczéma, dermatite, exanthème bulleux)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Myalgie, faiblesse musculaire, myopathie
Très rare :	Rhabdomyolyse, syndrome pseudo-lupique, myosite
Fréquence indéterminée :	Myopathie nécrosante à médiation immune (voir la rubrique 4.4)

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée* :	Troubles sexuels

Investigations

Fréquent :	Elévation de la créatinine phosphokinase sérique, élévation des transaminases sériques

* Basée sur les données depuis la commercialisation de fluvastatine, via les cas spontanés rapportés et via les cas décrits dans la littérature. Du fait que ces effets indésirables sont rapportés volontairement à partir d'une population d'une taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence, laquelle est donc classée comme indéterminée.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles du sommeil, y compris insomnies et cauchemars ;
- perte de mémoire ;
- troubles sexuels ;
- dépression ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun ? 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédent d'hypertension artérielle) ;

- tendinopathie, s’aggravant parfois par une rupture du tendon.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le profil de sécurité d'emploi de la fluvastatine évalué dans deux études cliniques non comparatives en ouvert conduites chez 114 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans et présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote est comparable à celui observé chez les adultes. Aucun effet n’a été observé sur la croissance et le développement sexuel dans les deux études cliniques. Toutefois, la capacité des études à détecter un éventuel effet du traitement sur ces paramètres était faible.

Paramètres de laboratoire

Des anomalies biochimiques de la fonction hépatique ont été associées aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et à d’autres médicaments hypolipémiants. Selon les analyses poolées des études cliniques contrôlées, des élévations confirmées de l’alanine aminotransférase ou de l’aspartate aminotransférase supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 0,2 % des patients sous gélules de fluvastatine 20 mg/jour, 1,5 % à 1,8 % des patients sous gélules de fluvastatine 40 mg/jour, 1,9 % des patients sous comprimé pelliculé à libération prolongée de fluvastatine 80 mg/jour et 2,7 % à 4,9 % des patients sous gélules de fluvastatine 40 mg deux fois par jour. Ces anomalies biochimiques ont été asymptomatiques chez la majorité des patients. Des élévations marquées du taux de CK supérieures à 5 fois la LSN ont été observées chez un très petit nombre de patients (0,3 à 1,0 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Les données concernant un surdosage de fluvastatine sont limitées à ce jour. Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de FLUVASTATINE BIOGARAN. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures appropriées doivent être mises en place si nécessaire. Les paramètres hépatiques et les taux sériques de CK doivent être surveillés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l’HMG-CoA réductase, code ATC : C10AA04.

La fluvastatine, molécule de synthèse possédant des propriétés hypocholestérolémiantes, est un inhibiteur compétitif de la HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la conversion de la HMG-CoA en mévalonate, un précurseur des stérols, incluant le cholestérol. La fluvastatine exerce son principal effet au niveau du foie et constitue principalement un racémique de deux érythro-énantiomères dont l’un est responsable de l’activité pharmacologique. L’inhibition de la

biosynthèse du cholestérol diminue le taux de cholestérol dans les cellules hépatiques, ce qui stimule la synthèse de récepteurs des LDL et augmente ainsi la captation de particules de LDL. Le résultat final de ces mécanismes est une diminution du taux plasmatique du cholestérol.

FLUVASTATINE BIOGARAN induit une réduction du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation du HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie et une dyslipidémie mixte.

Dans 12 études contrôlées contre placebo conduites chez des patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type IIa ou IIb, la fluvastatine sous forme de gélule a été administré en monothérapie chez 1 621 patients à la posologie quotidienne de 20 mg, 40 mg et 80 mg (40 mg deux fois par jour) pendant au moins 6 semaines. L'analyse à la semaine 24 a montré que des doses quotidiennes de 20 mg, 40 mg et 80 mg induisaient de façon dose-dépendante des réductions du cholestérol total, du LDL?C, de l'Apo B et des triglycérides ainsi qu'une augmentation du HDL-C (voir tableau 2).

La fluvastatine L.P. 80 mg sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée a été administré à plus de 800 patients dans trois études pivots d'une durée de 24 semaines sous traitement actif et a été comparé à fluvastatine 40 mg une fois ou deux fois par jour. Administré en une dose quotidienne unique de 80 mg, la fluvastatine L.P. a réduit significativement les taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides (TG) et d'Apo B (voir tableau 2).

La réponse thérapeutique est observée dans les deux semaines suivant le début du traitement et la réponse maximale est atteinte dans les quatre semaines. La diminution médiane du LDL-C a été de 38 % après 4 semaines de traitement et de 35 % à la semaine 24 (fin de l'étude). Des augmentations significatives du HDL-C ont également été observées.

Tableau 2 Modifications médianes en pourcentage des paramètres lipidiques à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales

Etudes contrôlées contre placebo (20 mg et 40 mg de fluvastatine sous forme de gélule) et contre comparateur actif (80 mg de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée)

	Cholestérol total		**TG**		**LDL-C**		**Apo B**		**HDL**
Dose	**N**	**% ?**	**N**	**% ?**	**N**	**% ?**	**N**	**% ?**	**N**
Tous patients									
20 mg[1] de fluvastatine sous forme de gélule	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747
40 mg[1] de fluvastatine sous forme de gélule	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748
40 mg de fluvastatine sous forme de gélule en deux prises quotidiennes[1]	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257
80 mg[2] de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750
Taux initial de TG ? 200 mg/dl									
20 mg[1] de fluvastatine sous forme de gélule	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148

40 mg[1] de fluvastatine sous forme de gélule	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179
40 mg de fluvastatine sous forme de gélule en deux prises quotidiennes[1]	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76
80 mg[2] de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239

[1] gélule de fluvastatine : données issues de 12 études cliniques contrôlées contre placebo

[2] 80 mg de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée : données issues de 3 études contrôlées de 24 semaines

Dans l'étude Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), l'effet de la fluvastatine sur l'athérosclérose coronarienne a été évalué par angiographie coronaire quantitative chez des hommes et femmes (âgés de 35 à 75 ans) présentant une pathologie coronaire et ayant un taux initial de LDL?C de 3,0 à 4,9 mmol/l (115 à 190 mg/dl). Dans cette étude clinique randomisée en double aveugle, 429 patients ont reçu la fluvastatine à raison de 40 mg par jour ou le placebo. Les angiographies coronaires quantitatives ont été évaluées au début de l'étude et après 2,5 ans de traitement et elles étaient évaluables chez 340 patients sur 429. Le traitement par la fluvastatine a ralenti la progression des lésions d'athérosclérose coronaire de 0,072 mm (intervalles de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements : ?0,1222 mm à ?0,022 mm) pendant 2,5 ans, comme cela a été mesuré par la modification du diamètre luminal minimal (fluvastatine ?0,028 mm *versus* placebo ?0,100 mm). Aucune corrélation directe entre les résultats angiographiques et le risque d'évènements cardiovasculaires n'a été démontrée.

Dans l'étude Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), l'effet de la fluvastatine sur les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM c'est-à-dire décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronaire) a été évalué chez des patients présentant une maladie coronaire et qui avaient eu dans un premier temps une intervention coronarienne percutanée réussie. L'étude incluait des hommes et femmes (âgés de 18 à 80 ans) ayant un taux initial de cholestérol total compris entre 3,5 et 7,0 mmol/L (135 à 270 mg/dl).

Dans cette étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, la fluvastatine (n = 844) administrée à raison de 80 mg par jour pendant 4 ans, a réduit significativement le risque de premier événement indésirable cardiaque majeur de 22 % (p = 0,013) par rapport au placebo (n = 833). Le critère primaire d'évaluation de survenue des événements indésirables cardiaques majeurs a été retrouvé chez 21,4% des patients traités par la fluvastatine *versus* 26,7% des patients traités par placebo (différence de risque absolu : 5,2%; 95% IC : 1,1 à 9,3). Ces effets bénéfiques ont été particulièrement notables chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une atteinte plurivasculaire.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la fluvastatine sous forme de gélule et de la fluvastatine L.P. sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 16 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans deux études cliniques en ouvert non contrôlées d'une durée de 2 ans. Au total, 114 patients (66 garçons et 48 filles) ont été traités par la fluvastatine, administrée sous forme de gélules de fluvastatine (20 mg par jour à 40 mg deux fois par jour) ou 80 mg de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée, une fois par jour, selon un schéma d'adaptation

posologique basé sur la baisse de LDL-C.

La première étude a été menée chez 29 garçons prépubères âgés de 9 à 12 ans qui avaient un taux de LDL-C supérieur au 90ème percentile pour l'âge, et dont un parent était atteint d'hypercholestérolémie primaire et qui avaient des antécédents familiaux de cardiopathie ischémique prématurée ou de xanthomes tendineux. Le taux initial moyen de LDL-C était de 226 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 137-354 mg/dl, soit 3,6?9,2 mmol/l). Chez tous les patients, le traitement a été instauré avec des gélules de fluvastatine à raison de 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (40 mg deux fois par jour) pour atteindre un taux cible de LDL-C de 96,7 à 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l à 3,2 mmol/l).

La seconde étude a été menée chez 85 garçons et filles âgés de 10 à 16 ans, qui avaient un taux de LDL-C > 190 mg/dl (soit 4,9 mmol/l) ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un ou plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne, ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un défaut du récepteur LDL confirmé. Le taux initial moyen de LDL-C était de 225 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 148?343 mg/dl, soit 3,8?8,9 mmol/l). Tous les patients ont débuté le traitement avec des gélules de fluvastatine 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (80 mg de fluvastatine sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée) pour atteindre un taux cible de LDL-C 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patients étaient en période pubertaire ou pubères (n = 69 patients évalués pour l'efficacité).

Dans la première étude (chez des garçons prépubères), la fluvastatine administrée à raison de 20 mg à 80 mg par jour a induit des réductions des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-C de respectivement 21 % et 27 %. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 161 mg/dl, soit 4,2 mmol/l (intervalle : 74?336 mg/dl, soit 1,9-8,7 mmol/l). Dans la seconde étude (chez des garçons et filles en période pubertaire ou pubères), des doses quotidiennes de 20 mg à 80 mg de fluvastatine ont induit des réductions des taux plasmatiques de C-total et de LDL-C de respectivement 22 % et 28 %. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 159 mg/dl, soit 4,1 mmol/l (intervalle : 90-295 mg/dl, soit 2,3-7,6 mmol/l).

Chez la majorité des patients des deux études (83 % dans la première étude et 89 % dans la seconde), la posologie a été augmentée à la dose quotidienne maximale de 80 mg. A la fin de l'étude, 26 % à 30 % des patients des deux études avaient atteint le taux cible de LDL-C 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une solution chez des volontaires à jeun, la fluvastatine est absorbée rapidement et complètement (98 %). Après administration orale de comprimé pelliculé à libération prolongée de fluvastatine, la vitesse d'absorption de la fluvastatine est ralentie d'environ 60 % par rapport aux gélules tandis que le temps de séjour moyen est augmenté d'environ 4 heures. Son absorption est moindre si les sujets ne sont pas à jeun.

Distribution

La fluvastatine agit principalement sur le foie qui est également le site principal de son métabolisme. La biodisponibilité absolue évaluée à partir des concentrations sanguines systémiques est de 24 %.

Le volume apparent de distribution (Vz/f) est de 330 litres. Plus de 98 % de la fluvastatine présente dans la circulation systémique sont liés aux protéines plasmatiques, et cette liaison n'est pas affectée par la concentration de la fluvastatine ou par la warfarine, l'acide salicylique ou

le glyburide.

Biotransformation

La fluvastatine est métabolisée principalement par le foie. Les principaux composés présents dans le sang sont la fluvastatine et un métabolite pharmacologiquement inactif, l'acide N?désisopropyl?propionique. Les métabolites hydroxylés ont une activité pharmacologique, mais ne sont pas retrouvés dans le sang. La biotransformation de la fluvastatine utilise plusieurs voies différentes du cytochrome P450 (CYP450) et le métabolisme de la fluvastatine est donc relativement insensible à l'inhibition du CYP450.

La fluvastatine n'a inhibé que le métabolisme des composés métabolisés par le CYP2C9. Malgré l'interaction compétitive potentielle entre la fluvastatine et les composés constituants des substrats du CYP2C9 tels que le diclofénac, la phénytoïne, le tolbutamide et la warfarine, les données cliniques indiquent que cette interaction est improbable.

Élimination

Après l'administration de 3H?fluvastatine à des volontaires sains, l'excrétion de la radioactivité est d'environ 6 % dans les urines et de 93 % dans les fèces, et la fluvastatine représente moins de 2 % de la radioactivité totale excrétée. Chez l'homme, la clairance plasmatique de la fluvastatine est de 1,8 ± 0,8 l/min. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre ne montrent pas d'accumulation de la fluvastatine après l'administration d'une dose de 80 mg par jour. Après administration orale de 40 mg de fluvastatine, la demi-vie d'élimination terminale de la fluvastatine est de 2,3 ± 0,9 heures.

Caractéristiques chez les patients

Les concentrations plasmatiques de la fluvastatine ne varient pas en fonction de l'âge ou du sexe dans la population générale. Une augmentation de la réponse au traitement a toutefois été observée chez la femme et le sujet âgé. La fluvastatine étant éliminée essentiellement par voie biliaire et étant susceptible de subir un métabolisme pré-systémique significatif, il existe un risque d'accumulation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez l'enfant.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles, y compris les études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicologie en administration répétée, de cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont pas montré d'autres risques pour les patients que ceux attendus du fait du mécanisme d'action pharmacologique. Diverses modifications communes aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont été observées dans les études de toxicologie. Selon les observations cliniques, les contrôles de la fonction hépatique sont déjà recommandés (voir rubrique 4.4). Toute autre toxicité observée chez l'animal était soit non pertinente pour une utilisation chez l'homme, soit était survenue à des niveaux d'exposition largement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme, et avait peu de signification clinique. Malgré les considérations théoriques concernant le rôle du cholestérol dans le développement embryonnaire, les études chez l'animal n'ont pas révélé de potentiel embryotoxique et tératogène de la fluvastatine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, talc, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule :

Tête : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), gélatine.

Corps : oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 84 ou 90 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 397 279 0 5 : 14 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 397 280 9 4 : 28 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 397 281 5 5 : 30 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 397 282 1 6 : 84 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 397 283 8 4 : 90 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I