

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**SANDOZ FLUVASTATIN XL**

Comprimés à libération prolongée de fluvastatine sodique

80 mg

Régulateur du métabolisme lipidique

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 1E6

**Date de Preparation:**  
20 Septembre 2019

**Numéro de contrôle de la présentation : 229805**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ... 3</b>	
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
CONSERVATIONS ET STABILITÉ .....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 29</b>	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
MICROBIOLOGIE.....	41
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	46
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR ..... 50</b>	

## Pr SANDOZ FLUVASTATIN XL

### Comprimés à libération prolongée de fluvastatine sodique

80 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Sandoz Fluvastatin XL comprimés à libération prolongée de 80 mg	Bicarbonate de potassium, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (C.I. # 77891), hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer jaune (C.I.# 77492), polyéthylèneglycol 8000, povidone et stéarate de magnésium

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi d'agents modifiant les lipides doit être considéré comme un élément de la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre en présence de facteurs de risque multiples chez les sujets dont l'hypercholestérolémie augmente le risque d'athérosclérose. SANDOZ FLUVASTATIN XL (fluvastatine sodique) doit être utilisé en complément d'une diète limitant la consommation de gras saturés et de cholestérol, lorsqu'une telle diète et les autres mesures non médicamenteuses sont insuffisantes.

#### **Hypercholestérolémie et hyperlipidémie mixte**

SANDOZ FLUVASTATIN XL est indiqué d'abord comme traitement d'appoint à la diète (au moins équivalente à la diète TLC [Therapeutic Lifestyle Changes] de l'Adult Treatment Panel III [ATP III]) prescrite pour abaisser les taux élevés de cholestérol total et de cholestérol LDL, de triglycérides (TG) et d'apolipoprotéines B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive et d'hyperlipidémie mixte (de type IIa et IIb, selon la classification de Fredrickson), lorsque la réduction de la consommation de gras saturés et de cholestérol et les autres mesures non médicamenteuses sont insuffisantes.

#### **Pédiatrie (enfant âgé de 10 à 17 ans)**

Sandoz Fluvastatin XL est indiqué dans le traitement d'appoint à la diète visant la réduction des taux élevés de cholestérol total, de cholestérol LDL et d'apolipoprotéine B, chez l'enfant et l'adolescent âgés d'au moins 10 ans et atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

On ne doit envisager le traitement à l'aide d'un agent modifiant les lipides qu'après avoir écarté les causes secondaires de l'hyperlipidémie : diabète sucré mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome

néphrotique, dysprotéinémies, maladie obstructive du foie, autres médicaments et alcoolisme. Avant l'instauration d'un traitement par la fluvastatine sodique, on doit procéder à un dosage lipidique afin de mesurer les taux de cholestérol total, de cholestérol HDL et de triglycérides (TG). Dans le cas de TG < 4,52 mmol/L (< 400 mg/dL), le cholestérol LDL peut être évalué à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Cholestérol LDL (mmol/L)} = \text{Cholestérol total} - \text{Cholestérol HDL} - 0,37 \text{ TG}$$

Dans le cas de TG > 4,52 mmol/L (> 400 mg/dL), l'équation s'avère moins précise et les concentrations de cholestérol LDL doivent être déterminées par ultracentrifugation. Chez de nombreux hypertriglycéridémiques, le cholestérol LDL peut être faible ou normal en dépit d'un taux élevé de cholestérol total. Chez ces patients, fluvastatine sodique ni aucun des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase n'est indiqué.

Le but du traitement étant d'abaisser les taux de cholestérol LDL, ceux-ci doivent servir de guide pour instaurer le traitement et pour évaluer la réponse du patient. C'est uniquement lorsqu'on ne peut obtenir ces taux qu'on doit s'en remettre au cholestérol total pour surveiller le traitement.

On n'a pas étudié fluvastatine sodique dans les cas où l'élévation des chylomicrons, des VLDL ou des IDL (p. ex., dans l'hyperlipoprotéinémie de types I, III, IV ou V) constitue la principale anomalie.

### **Prévention secondaire des événements cardiovasculaires**

Chez les patients présentant des coronaropathies et ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP), il a été démontré que fluvastatine sodique retardait la première apparition d'un événement cardiaque défavorable majeur (MACE) (décès cardiaque, infarctus du myocarde non fatal ou réintervention chirurgicale) survenant après l'intervention originale (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

## **CONTRE-INDICATIONS**

SANDOZ FLUVASTATIN XL (fluvastatine sodique) est contre-indiqué dans les conditions ci-après :

- Sandoz Fluvastatin XL est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un de leurs composants (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Sandoz Fluvastatin XL est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexplicquée des transaminases sériques, pertinente sur le plan clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS-Hépatique).

- Comme les autres médicaments de cette classe thérapeutique, Sandoz Fluvastatin XL est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS-Populations particulières- Femmes enceintes/Femmes qui allaitent). Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des éléments essentiels au développement fœtal (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). SANDOZ FLUVASTATIN XL ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que lorsque la grossesse est très peu probable et que celles-ci ont été bien informées des dangers possibles de ce médicament. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend SANDOZ FLUVASTATIN XL, on doit interrompre le traitement immédiatement et informer la patiente des risques potentiels auxquels le fœtus est exposé. L'athérosclérose étant une affection chronique, l'interruption de l'administration des régulateurs du métabolisme lipidique durant la grossesse ne devrait avoir que peu d'influence sur les effets du traitement prolongé de l'hypercholestérolémie primitive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS–Populations particulières - Femmes enceintes/Femmes qui allaitent).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Avant d'instaurer un traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL (fluvastatine sodique), on doit tenter, d'une part, de maîtriser l'hypercholestérolémie à l'aide d'une diète appropriée, d'exercices physiques et d'une perte de poids (dans les cas d'embonpoint et d'obésité) et, d'autre part, de traiter les troubles médicaux sous-jacents (voir INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE). Il y a lieu de conseiller au patient d'informer ses futurs médecins traitants de l'emploi préalable de SANDOZ FLUVASTATIN XL ou d'un autre régulateur du métabolisme lipidique.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Des augmentations de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été signalées avec la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Chez certains patients, exposés à un risque élevé de diabète, l'hyperglycémie s'est révélée suffisante pour les rendre diabétiques. Les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur la faible augmentation du risque. On recommande de surveiller périodiquement ces patients.

### **Effets musculaires**

Des effets sur les muscles squelettiques, tels que de rares cas de myalgie et de myopathie, et de très rares cas de rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients traités par fluvastatine sodique.

**De rares cas de rhabdomyolyse accompagnée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie ont été rapportés lors de l'emploi de SANDOZ FLUVASTATIN XL et lors de l'emploi d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.**

On doit envisager la possibilité d'une myopathie, définie comme étant une douleur ou une faiblesse musculaire associée à une hausse du taux de créatine kinase (CK) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, chez tout patient qui présente des myalgies diffuses, une sensibilité ou une faiblesse musculaires et/ou une hausse marquée du taux de CK. On doit aviser les patients de signaler sans tarder toute douleur musculaire inexpliquée, ainsi que toute sensibilité des muscles ou faiblesse musculaire, particulièrement si ces manifestations s'accompagnent de malaises ou de fièvre. Les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie doivent faire l'objet d'un dosage de la CK. On doit mettre fin au traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL en cas de hausse marquée du taux de CK ou si on soupçonne ou on diagnostique une myopathie.

#### Mesure de la CK

Actuellement, aucune donnée n'indique la nécessité de procéder à une surveillance systématique du taux plasmatique total de CK chez les patients asymptomatiques traités au moyen d'une statine. S'il est nécessaire de mesurer la CK, on ne doit pas le faire à la suite d'un effort intense ni en présence d'une autre cause possible d'élévation de la CK, car ces facteurs compliquent l'interprétation des résultats.

#### Facteurs prédisposant à la myopathie / rhabdomyolyse-

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit SANDOZ FLUVASTATIN XL, de même que tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à des patients qui présentent des facteurs de risque les prédisposant à la myopathie / rhabdomyolyse, notamment ceux-ci :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- Antécédents de toxicité musculaire consécutive à l'emploi d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;
- Emploi concomitant d'un fibrate, de niacine;
- Hypothyroïdie;
- Abus d'alcool;
- Exercice physique excessif;
- Âge supérieur à 70 ans;
- Insuffisance rénale;
- Insuffisance hépatique;
- Diabète accompagné de stéatose hépatique;
- Troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves
- Chirurgie ou traumatisme;
- État de santé fragile;
- Situations pouvant entraîner une hausse de la concentration plasmatique du principe actif;
- Septicémie;
- Hypotension;
- Convulsions non maîtrisées.

Dans de tels cas, on doit tenir compte du risque associé au traitement en fonction des bienfaits éventuels et une surveillance clinique est recommandée. Lorsque le taux de CK est

significativement élevé au départ (soit plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), on doit procéder à une seconde mesure dans les 5 à 7 jours suivants, afin de confirmer les résultats. Si le taux de CK demeure significativement élevé (> 5 x la LSN) au départ, on ne doit pas amorcer le traitement.

On doit interrompre temporairement ou cesser le traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL chez tout patient aux prises avec un trouble aigu et grave évoquant une myopathie ou favorisant l'apparition d'une rhabdomyolyse (p. ex., septicémie, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves et convulsions non maîtrisées).

#### Durant le traitement

Si des symptômes musculaires, tels que des douleurs, une faiblesse ou des crampes, surviennent chez un patient traité par SANDOZ FLUVASTATIN XL, on doit mesurer son taux de CK. Si on constate que le taux de CK est significativement élevé (> 5 x la LSN), on doit interrompre le traitement.

Si les symptômes disparaissent et que le taux de CK revient à la normale, on peut envisager d'instaurer de nouveau un traitement au moyen de la fluvastatine ou d'une autre statine à raison de la dose minimale et sous étroite surveillance.

On a fait état d'un risque accru de myopathie lors de l'emploi d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont principalement des substrats de la sous-classe CYP3A4 en concomitance avec d'autres agents métabolisés par les isoenzymes CYP3A4, tels que les immunosuppresseurs, notamment la cyclosporine, les colchicines, les fibrates, les macrolides, les antifongiques azolés, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou la niacine utilisée à des doses hypolipémiantes.

Étant donné que la fluvastatine est surtout métabolisée par l'isoenzyme CYP2C9 et qu'elle n'est pas métabolisée à un degré notable par d'autres sous-classes du cytochrome, y compris l'isoenzyme CYP3A4, on ne s'attend pas à ce qu'elle augmente le risque de myopathie lorsqu'elle est administrée en concomitance avec d'autres agents métabolisés par les isoenzymes du système du cytochrome P<sub>450</sub>. On doit néanmoins prendre en considération les bienfaits et les risques de l'emploi d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase en concomitance avec un immunosuppresseur, de l'érythromycine ou d'autres médicaments métabolisés par le système du cytochrome P<sub>450</sub>, des fibrates ou des doses hypolipémiantes de niacine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions pharmacocinétiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Cytochrome P<sub>450</sub>).

À ce jour, l'expérience acquise sur l'utilisation de la fluvastatine en concomitance avec la cyclosporine repose sur : a) 3 études pharmacocinétiques (doses de fluvastatine de 20 et 40 mg); b) 17 études cliniques de petite à moyenne envergure et de courte et moyenne durée (doses de fluvastatine de 20 mg, 40 mg et 40 mg 2 fois par jour) chez des patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque; c) 1 grande étude prospective contrôlée par placebo chez 2102 transplantés rénaux suivis durant 5 à 6 ans (doses de fluvastatine de 40 mg et 40 mg 2

f.p.j.). Les données publiées indiquent que les concentrations minimales de cyclosporine A n'ont pas été modifiées (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions avec d'autres médicaments - Immunosuppresseurs et érythromycine et RÉFÉRENCES). Durant les études cliniques menées à ce jour, aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations systémiques de fluvastatine et les effets adverses musculosquelettiques, ou les marqueurs biochimiques de dommage musculosquelettique, ou la dégradation de la fonction rénale. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas isolés de myopathie ont été rapportés lorsque la fluvastatine était administrée en concomitance avec la cyclosporine.

On n'a pas observé de myopathie au cours des essais cliniques portant sur de petits groupes de patients traités par une association de fluvastatine sodique et de doses hypolipémiantes de niacine.

L'emploi de fibrates en monothérapie ou en concomitance avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase a parfois été associé à de la myopathie. Dans les essais à court terme menés auprès de petits groupes de patients, on n'a signalé aucun cas de myopathie durant l'administration de bezafibrate et de fluvastatine sodique en gélules à des doses de 40 mg/jour et de 60 mg/jour. On n'a pas encore évalué l'effet d'une dose de 80 mg/jour de fluvastatine sodique en gélules administrée en concomitance avec le bezafibrate.

On doit envisager l'interruption du traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL si le patient présente une affection aiguë et grave évoquant une myopathie ou s'il présente un facteur de risque le prédisposant à une insuffisance rénale ou à une rhabdomyolyse, par exemple : une infection aiguë et grave, de l'hypotension, une chirurgie lourde, un traumatisme, de graves troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques ou des convulsions non maîtrisées.

### Pédiatrie

Chez l'enfant, on n'a étudié l'emploi de fluvastatine sodique que chez des sujets âgés d'au moins 9 ans et atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir ESSAIS CLINIQUES : Enfants); de plus, l'efficacité et l'innocuité de cet agent ont été étudiées durant des périodes n'excédant pas 2 ans. Aucun effet décelable sur la croissance ou la maturation sexuelle des garçons adolescents ni sur la durée du cycle menstruel des filles n'est ressorti de ces essais non comparatifs d'une durée limitée. Il n'existe aucune donnée sur l'effet du traitement de longue durée sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle de l'enfant.

Il faut conseiller à l'adolescente de recourir à une méthode contraceptive appropriée durant l'emploi de la fluvastatine (voir CONTRE-INDICATIONS). Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses n'a été menée chez l'enfant (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Interactions pharmacocinétiques**

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à des rhabdomyolyses, qui pourraient être plus fréquentes lorsque ces derniers sont administrés en concomitance avec des agents qui inhibent les mêmes isoenzymes du système du cytochrome P<sub>450</sub>, notamment



l'isoenzyme CYP3A4. Les divers inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diffèrent par la sous-classe d'isoenzymes P<sub>450</sub> participant à leur métabolisme. La fluvastatine étant surtout métabolisée par la sous-classe CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>, on ne s'attend pas à ce qu'elle interagisse avec des médicaments connus comme étant des substrats de l'isoenzyme CYP3A4, tels que les immunosuppresseurs, les macrolides, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, les antifongiques azolés et le jus de pamplemousse. Elle peut cependant interagir avec les substrats de l'isoenzyme CYP2C9, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anticoagulants oraux. Ces interactions potentielles peuvent être moins significatives sur le plan clinique en raison du chevauchement entre les différents isoenzymes CYP2C (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Pour obtenir plus d'information, veuillez consulter les RÉFÉRENCES - Interactions médicamenteuses.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir TOXICOLOGIE.

### **Cardiovasculaire**

#### **Effet sur les taux de CoQ<sub>10</sub> (ubiquinone)**

Dans des essais cliniques à court terme, on a noté une baisse significative des taux plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> chez des patients traités par la fluvastatine sodique ou par d'autres statines. La signification clinique d'une carence à long terme de CoQ<sub>10</sub>, provoquée par les statines, n'a pas été établie. On a indiqué qu'une diminution des taux d'ubiquinone myocardiques peut altérer la fonction cardiaque dans les cas limites d'insuffisance cardiaque congestive.

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Hypercholestérolémie familiale homozygote**

SANDOZ FLUVASTATIN XL n'a pas été évalué chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. La plupart des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ne sont pas efficaces, ou le sont moins, chez les patients souffrant de cette rare maladie. En ce qui concerne l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, consulter la section ESSAIS CLINIQUES.

#### **Effet sur les lipoprotéines (A) [Lp(a)]**

Chez certains patients, l'effet bénéfique d'une baisse du cholestérol total et du cholestérol LDL peut être partiellement contrecarré par une hausse concomitante des taux de Lp(a). Jusqu'à ce que d'autres essais cliniques contrôlés viennent étayer notre expérience du produit, il y a lieu, quand cela est possible, de mesurer le taux de Lp(a) chez les patients traités par SANDOZ FLUVASTATIN XL.

#### **Fonction endocrinienne**

Comme les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase entravent la synthèse du cholestérol, ils pourraient théoriquement ralentir la production de stéroïdes surrénaliens ou gonadiques.

La fluvastatine sodique n'exerce pas d'effet sur les taux de cortisol non stimulés, sur l'hormone folliculostimulante (FSH) (hommes seulement) ni sur le métabolisme thyroïdien tel que le montre le dosage de la thyroïdostimuline (TSH). On a noté une légère baisse de la testostérone totale dans les groupes traités, mais pas d'élévation correspondante de l'hormone lutéinisante (LH). Cependant, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez un nombre suffisant de patients. On ne sait pas si ces médicaments entraînent des effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique de la femme en préménopause.

Les patients traités par la fluvastatine sodique chez qui surviennent des signes cliniques d'un dysfonctionnement endocrinien doivent subir une évaluation pertinente. L'administration d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou d'un autre agent hypocholestérolémiant à des patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'abaisser les taux d'hormones stéroïdes endogènes (comme le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine) doit se faire avec circonspection.

### **Hépatique**

**SANDOZ FLUVASTATIN XL, comme tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment beaucoup d'alcool ou qui présentent des antécédents de maladie hépatique.**

Une maladie hépatique évolutive ou une élévation inexplicée des transaminases constituent des contre-indications à l'emploi de SANDOZ FLUVASTATIN XL; si ces troubles se manifestent durant le traitement, on doit cesser d'administrer le médicament.

Des anomalies biochimiques de la fonction hépatique ont été associées aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et à d'autres hypolipémiants.

Au total, 25 des 2373 patients (1,1 %) ayant reçu les gélules fluvastatine sodique dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés à l'échelle mondiale ont présenté une élévation marquée et persistante des taux de transaminases (valeurs pouvant atteindre plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), hausse ayant nécessité l'arrêt du traitement chez 14 d'entre eux (0,6 %). L'incidence de cette élévation variait de 0,9 % à la dose de 20 mg/jour, à 1,9 % à la dose de 80 mg/jour.

Dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur l'utilisation des gélules fluvastatine sodique (période de traitement allant de 28 à 71,2 semaines), 33 des 2969 patients (1,1 %) ont présenté une élévation persistante des transaminases, laquelle a nécessité l'arrêt du traitement chez 19 patients (0,6 %). Chez la plupart des sujets, ces anomalies biochimiques étaient asymptomatiques.

Dans le cadre d'une analyse rétrospective groupée de toutes les études sur fluvastatine sodique (gélules) contrôlées par placebo d'une durée minimale de 6 semaines et maximale de 130 semaines, tous les patients présentant une élévation des transaminases plus de 3 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale ont été évalués. Au total, 1814 patients ont reçu soit 20 mg, 40 mg ou 80 mg (40 mg, 2 f.p.j.) de fluvastatine sodique.

Tous les patients affichant une élévation persistante (à deux occasions consécutives) des transaminases plus de 3 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale, présentaient une élévation anormale des transaminases au départ (soit avant l'instauration du traitement), 8 semaines après le début du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Selon une analyse groupée de 3 essais contrôlés de 24 semaines réunissant 854 patients, on a enregistré une élévation persistante des transaminases chez 1,9 % des patients recevant fluvastatine sodique à 80 mg; chez 13 des 16 patients concernés, cette élévation est survenue dans les 12 semaines suivant le début du traitement par fluvastatine sodique à 80 mg.

**Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas d'insuffisance hépatique mortels et non mortels ont été rapportés avec fluvastatine sodique, quelle que soit la dose administrée. Bien qu'un lien de cause à effet avec le traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL n'ait pu être établi, on doit aviser les patients de signaler tout symptôme ou signe éventuel d'insuffisance hépatique (p. ex., nausées, vomissements, perte d'appétit, ictère, altération des fonctions cérébrales, propension aux ecchymoses ou aux saignements) et envisager l'arrêt du traitement.**

**On recommande d'effectuer des épreuves de la fonction hépatique au départ et 8 semaines après l'instauration du traitement ainsi qu'après toute augmentation de la dose.** On doit porter une attention particulière aux patients chez qui on observe une élévation anormale des taux sériques de transaminases ou des signes et symptômes d'une hépatopathie. Il faut, dans ces cas, répéter immédiatement les épreuves pour confirmer les valeurs obtenues, puis en augmenter la fréquence jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale.

Si les taux de transaminases marquent une progression, notamment s'ils atteignent 3 fois la limite supérieure de la normale et demeurent élevés, on doit cesser d'administrer le médicament.

### **Immunitaire**

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité telles qu'éruptions cutanées, urticaire, eczéma et autres réactions cutanées (p. ex., dermatite, exanthème bulleux), de même que thrombocytopénie, œdème de Quincke, œdème du visage, vascularite et syndrome lupoïde, ont été signalées après la commercialisation du produit en gélules. Si on soupçonne une hypersensibilité chez un patient, il convient d'interrompre l'administration de SANDOZ FLUVASTATIN XL. Il faut conseiller aux patients d'informer sans tarder leur médecin de tout signe d'hypersensibilité (éruption cutanée, œdème de Quincke, urticaire, photosensibilité, polyarthralgie, fièvre et malaise).

### **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire**

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire, une myopathie auto-immune, ont été associés à l'emploi des statines. La myopathie nécrosante à médiation immunitaire se caractérise par :

- une faiblesse des muscles proximaux et une hausse du taux sérique de créatine kinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine;

- une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante sans inflammation significative; et
- l'amélioration de l'état au moyen d'agents immunosuppresseurs.

### **Ophthalmologique**

Les résultats des essais cliniques à long terme ne révèlent pas d'effet indésirable de fluvastatine sodique sur le cristallin de l'œil humain.

### **Rénal**

Étant donné que la fluvastatine sodique ne subit pas une excrétion rénale importante, on ne devrait pas avoir à modifier la dose chez les patients qui présentent une dysfonction rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min).

Comme on ne dispose d'aucune expérience sur l'utilisation de fluvastatine sodique en présence d'insuffisance rénale grave (créatinine > 260 µmol/L, c.-à-d. clairance de la créatinine < 30 mL/min), on ne peut recommander son emploi dans un tel cas.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

**Sandoz Fluvastatin XL est contre-indiqué chez les femmes enceintes** (voir CONTRE-INDICATIONS). Les données sur l'emploi de fluvastatine sodique chez la femme enceinte sont limitées. Quelques rapports ont fait état d'anomalies congénitales chez des enfants nés de mères ayant reçu d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase durant une période critique de la grossesse. Au cours du programme clinique, 5 femmes recevant les gélules fluvastatine sodique sont devenues enceintes et ont été retirées des essais. De ces 5 femmes, 3 ont donné naissance à des bébés bien portants et une a présenté une grossesse ectopique qu'on a attribuée à la détérioration grave d'une trompe de Fallope. La cinquième a subi une fausse couche.

L'athérosclérose étant une affection chronique, la suppression des régulateurs du métabolisme lipidique durant la grossesse ne devrait avoir que peu d'influence sur les effets d'un traitement prolongé de l'hypercholestérolémie primitive. Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des éléments essentiels au développement fœtal (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Comme les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diminuent la synthèse du cholestérol et, sans doute, la synthèse d'autres substances biologiques actives dérivées du cholestérol, ils peuvent être nocifs pour le fœtus.

SANDOZ FLUVASTATIN XL ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que lorsque la grossesse est tout à fait improbable et que celles-ci ont été bien informées des dangers possibles de ce médicament. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend un médicament appartenant à la présente classe thérapeutique, on doit interrompre le traitement et informer la patiente des risques possibles pour le fœtus (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si la fluvastatine sodique passe dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et compte tenu du risque de réactions

indésirables graves chez le nourrisson, les femmes qui prennent SANDOZ FLUVASTATIN XL ne doivent pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Pédiatrie (enfant âgé de 10 à 17 ans)**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – Pédiatrie

### **Gériatrie**

Après l'étude de l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique des gélules de fluvastatine sodique à libération immédiate, tout indique que, pour la plupart des patients, les concentrations plasmatiques de la fluvastatine sodique ne varient en fonction ni de l'âge ni du sexe (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique). Les personnes âgées pourraient être plus susceptibles de souffrir de myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires – Facteurs prédisposant à la myopathie / rhabdomyolyse).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Réactions indésirables observées lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans tous les essais cliniques (contrôlés et non contrôlés) portant sur l'utilisation des gélules fluvastatine sodique, 1 % (32/2969) des patients ont dû mettre fin au traitement à cause d'effets indésirables attribuables à fluvastatine sodique (durée de traitement : de 1 à plus de 36 mois; moyenne de 16 mois). Rajustée en fonction de la durée du traitement, l'incidence dans les essais contrôlés était de 0,8 % par année-patient chez le groupe recevant la fluvastatine comparativement à 1,1 % chez le groupe prenant le placebo. Les réactions indésirables étaient généralement légères et transitoires.

Lors des essais contrôlés de phase IIb et III, 3,9 % (51/1318) des patients traités par des comprimés fluvastatine sodique ont dû mettre fin au traitement à cause d'effets indésirables (lien de causalité non établi).

Le tableau ci-après présente les effets indésirables, possiblement ou manifestement attribuables à fluvastatine sodique en gélules et à fluvastatine sodique en comprimés, et dont l'incidence s'établissait à  $\geq 1$  % au cours des essais cliniques contrôlés.

**Tableau 1 - Effets indésirables dont le lien avec le médicament à l'étude est confirmé ou incertain et qui sont survenus chez au moins 1 % des sujets participant à des essais cliniques contrôlés sur fluvastatine sodique en gélules et fluvastatine sodique en comprimés**

EFFET INDÉSIRABLE	fluvastatine sodique en gélules <sup>1</sup>			PLACEBO <sup>1</sup>	fluvastatine sodique en comprimés <sup>2</sup>
	20 mg, 1 f.p.j. (N = 1425) %	40 mg, 1 f.p.j. (N = 1136) %	40 mg, 2 f.p.j. (N = 369) %	(N = 960) %	80 mg, 1 f.p.j. (N = 1318) %
<b>TUBE DIGESTIF</b>					
Dyspepsie	4,7	4,8	7,3	2,3	1,4
Constipation	2,8	1,8	2,4	2,5	0,8
Douleur abdominale	2,7	2,1	3,8	2,0	0,9
Flatulence	2,5	1,9	1,6	2,2	0,8
Diarrhée	2,5	1,5	1,6	2,1	1,5
Nausées	2,0	1,6	0,8	1,4	1,4
Éructations	1,4	0,6	0,5	1,1	0,0
<b>SYSTÈME MUSCULOSQUELETTIQUE</b>					
Myalgie	1,7	1,8	2,7	2,3	1,5
Arthralgie	1,4	1,4	1,4	1,5	0,2
Mal de dos	1,0	0,8	1,1	1,6	0,4
<b>SYSTÈME NERVEUX CENTRAL</b>					
Étourdissements	0,9	1,1	0,5	1,8	0,5
Vision anormale	1,0	0,9	1,1	1,4	0,0
<b>ÉTAT PSYCHIQUE</b>					
Insomnie	1,9	1,3	0,3	0,9	0,2
<b>APPAREIL RESPIRATOIRE</b>					
Infection des voies respiratoires supérieures	1,1	0,9	2,4	1,9	0,2
<b>TISSU CUTANÉ</b>					
Éruptions cutanées	1,5	0,8	1,9	1,6	0,2
<b>AUTRES</b>					
Céphalées	3,8	2,7	1,9	3,0	0,9
Fatigue	1,8	1,5	0,5	1,8	0,6
Douleur thoracique	0,3	0,9	1,4	0,5	0,2

1. Essais contrôlés sur les gélules fluvastatine sodique (à 20 mg et à 40 mg, administrées 1 f.p.j., et à 40 mg, administrées 2 f.p.j.)

2. Essais contrôlés sur les comprimés fluvastatine sodique à 80 mg

Au cours des essais cliniques contrôlés, les réactions indésirables suivantes sont survenues chez plus de 1 % des patients : brûlures d'estomac, troubles dentaires, pharyngite, sinusite, toux et traumatisme accidentel.

Les essais cliniques ont révélé que les effets indésirables associés à la prise du comprimé fluvastatine sodique à 80 mg 1 fois par jour sont semblables – quant à leur fréquence, à leur nature et à leur gravité – à ceux qui sont signalés chez les patients prenant la gélule à 40 mg, 1 ou 2 fois par jour.

### Pédiatrie

Dans le cadre de 2 essais non comparatifs et sans insu, des patients âgés d'au moins 9 ans ont reçu fluvastatine sodique en gélules et fluvastatine sodique en comprimés durant 2 ans. Les effets indésirables le plus souvent observés, survenus chez 80 % des sujets, ont été la grippe et les

infections. Il n'existe aucune donnée sur les effets du traitement de longue durée sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle de l'enfant (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pédiatrie).

### **Réactions indésirables peu courantes observées durant les essais cliniques (< 1 %)**

Les autres réactions indésirables suivantes, possiblement ou manifestement liées au médicament, sont survenues chez 0,5 % à 1 % des patients recevant les gélules fluvastatine sodique à une dose de 20 à 80 mg en monothérapie au cours des essais contrôlés (N = 2326) :

**Effets gastro-intestinaux** : vomissements, gastrite.

**Effets musculosquelettiques** : arthrite.

**Système nerveux central** : conjonctivite, paresthésies.

**Appareil respiratoire** : rhinite.

**Tissu cutané** : prurit.

**Autres** : douleurs aux jambes, symptômes pseudogrippaux, allergies.

### **Effets indésirables au médicament observés durant la pharmacovigilance**

Les réactions indésirables ci-après ont également été rapportées lors de l'emploi de fluvastatine sodique dans le cadre de la pharmacovigilance, indépendamment de l'évaluation de causalité.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas d'altération des fonctions cognitives (c.-à-d. pertes de mémoire, oublis, amnésie, altération de la mémoire, confusion) associés avec l'usage des statines. Ces troubles cognitifs ont été rapportés avec toutes les statines. Les cas sont généralement non graves et réversibles à l'arrêt du traitement par la statine; l'installation des symptômes varie de 1 journée à des années, et la résolution des symptômes s'étend sur une période médiane de 3 semaines.

### **Troubles endocriniens**

Des augmentations de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été signalées avec fluvastatine sodique.

### **Réaction d'hypersensibilité**

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité telles qu'éruptions cutanées (p. ex., dermatite, érythème bulleux), urticaire, eczéma et autres réactions cutanées, de même que thrombocytopénie, œdème de Quincke, œdème du visage, vascularite et syndrome lupoïde, ont été signalées après la commercialisation du produit.

D'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont également donné lieu, dans de rares cas, à un syndrome apparent d'hypersensibilité, s'accompagnant d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome rappelant le lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélisque, vascularite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées

vasomotrices, malaise, dyspnée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, y compris syndrome de Stevens-Johnson.

De très rares cas de réaction anaphylactiques ont été signalés chez les patients traités par fluvastatine sodique.

**Effets squelettiques :** Rarement : sensibilité musculaire, faiblesse musculaire et myopathie. Très rarement : myosite, rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires).

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Système nerveux central et périphérique :** Très rarement : dysesthésie et hypoesthésie, également connues pour être associées à l'hyperlipidémie sous-jacente.

**Foie :** Très rarement : hépatite insuffisance hépatique mortelle ou non mortelle

**Gastro-intestinal :** Très rarement : pancréatite.

**Épreuves de laboratoire :** Fréquemment : Augmentation du taux sanguin de CK, augmentation du taux sanguin de transaminases.

**Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :** Dysfonction érectile.

**Les effets suivants ont été signalés avec les médicaments de cette classe :**

**Effets squelettiques :** Myopathie, rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires), crampes ou douleurs musculaires.

**Effets neurologiques :** Paresthésies, neuropathie périphérique, troubles psychiatriques ou anxiété, troubles de l'humeur, y compris la dépression, et troubles du sommeil, y compris l'insomnie et les cauchemars.

**Effets gastro-intestinaux :** Hépatite, ictère cholestatique, anorexie, vomissements. Très rarement : pancréatite aiguë.

**Réactions cutanées :** Alopécie.

**Effets pulmonaires :** Très rares cas de pneumonie interstitielle, particulièrement associés au traitement prolongé. Si on soupçonne chez un patient la présence d'une pneumonie interstitielle, on doit mettre fin au traitement par une statine.

**Effets divers :** Asthénie, transpiration, bouffées de chaleur, gynécomastie.



## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il est possible que les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique dans lesquelles on administre des médicaments à des sujets sains ne permettent pas de détecter la possibilité d'éventuelles interactions médicamenteuses chez certains patients en raison des différences associées aux troubles médicaux sous-jacents, à l'âge ou à la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal, Populations particulières – Gériatrie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Hypercholestérolémie grave).

### **Utilisation concomitante d'autres régulateurs du métabolisme lipidique**

Les données sur le traitement d'association provenant des essais contrôlés sont limitées. D'après les données de pharmacovigilance dont on dispose, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de gemfibrozil, de fénofibrate, d'autres fibrates ou de niacine (acide nicotinique) utilisée à des doses hypolipémiantes peut accroître le risque de myopathie, probablement parce que ces agents peuvent causer une myopathie lorsqu'ils sont employés seuls (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires). Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'instaurer un traitement d'association.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses n'a été menée chez l'enfant.

On a observé une interaction médicamenteuse (pharmacocinétique ou clinique) lorsque les médicaments suivants ont été administrés en association avec la fluvastatine sodique :

#### **Cholestyramine**

Les effets hypocholestérolémiants de fluvastatine sodique et de la cholestyramine, un chélateur des acides biliaires, sont additifs.

#### **Gemfibrozil, fénofibrate ou niacine**

On a observé une myopathie, y compris une rhabdomyolyse, chez des patients qui recevaient, en concomitance avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des fibrates ou de la niacine (à des doses hypolipémiantes), en particulier chez ceux qui présentaient une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires). Au cours des essais cliniques, on a administré en toute sûreté les gélules fluvastatine sodique en concomitance avec l'acide nicotinique, le gemfibrozil et le bezafibrate.

On n'a signalé aucun cas de myopathie à la suite de l'administration de bezafibrate et des gélules fluvastatine sodique à des doses de 40 mg/jour et de 60 mg/jour, au cours des essais à court terme portant sur de petits groupes de patients. On n'a pas encore évalué l'effet d'une dose de 80 mg/jour de fluvastatine sodique administrée en concomitance avec le bezafibrate. Une autre étude d'interaction entre la fluvastatine 20 mg 1 f.p.j. et le bezafibrate 200 mg 3 f.p.j. a démontré que les valeurs moyennes de l'ASC et de la  $C_{max}$  de la fluvastatine étaient augmentées en moyenne d'environ 50 à 60 %. Aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du bezafibrate

n'a été démontré. Cependant, en raison du risque élevé de développer une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsque les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, incluant la fluvastatine, sont utilisés en combinaison avec des fibrates, cette combinaison devrait être utilisée avec précaution. Tout patient se plaignant de myalgie devrait être soigneusement évalué.

### **Cimétidine, ranitidine ou oméprazole**

L'administration concomitante des gélules fluvastatine sodique et de cimétidine, de ranitidine ou d'oméprazole a engendré une augmentation significative de la  $C_{max}$  (respectivement de 43 %, 70 % et 50 %) et de l'ASC (24 à 33 %) de la fluvastatine et une diminution de 18 à 23 % de la clairance plasmatique apparente après une dose orale (Cl/F).

### **Digoxine**

Au cours d'un essai croisé portant sur 18 patients prenant de la digoxine en traitement prolongé, l'administration concomitante de 1 seule gélule fluvastatine sodique à 40 mg n'a pas eu d'effet sur l'ASC de la digoxine et a provoqué de légères augmentations, quoique non significatives sur le plan clinique, de la  $C_{max}$  et de la clairance urinaire de la digoxine.

### **Rifampicine**

L'administration des gélules fluvastatine sodique à des sujets préalablement traités par la rifampicine a engendré une réduction significative de la  $C_{max}$  (59 %) et de l'ASC (51 %) de la fluvastatine, accompagnée d'une forte hausse de la clairance plasmatique (95 %).

### **Antipyrine**

L'administration de la fluvastatine sodique n'influe pas sur le métabolisme et l'excrétion de l'antipyrine, que ce soit par stimulation ou par inhibition.

### **Agents cardiovasculaires**

L'administration concomitante de fluvastatine sodique et de propranolol n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de la fluvastatine sodique. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative ne s'est produite lors de l'administration concomitante de la fluvastatine avec le losartan ou l'amlodipine, bien que des effets indésirables faibles à modérés aient été reportés suite à l'administration concomitante de la fluvastatine et de l'amlodipine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Warfarine et autres anticoagulants coumariniques**

Les études de liaison protéinique in vitro n'ont pas démontré d'interaction aux concentrations thérapeutiques. Au cours d'une étude d'interaction, l'utilisation concomitante des gélules fluvastatine sodique et de warfarine n'a pas modifié les taux plasmatiques ni le temps de prothrombine par comparaison à l'administration de la warfarine seule. Cependant, des cas isolés d'hémorragies et/ou de prolongement des temps de prothrombine ont été signalés très rarement chez des patients recevant de la fluvastatine en concomitance avec de la warfarine ou d'autres anticoagulants coumariniques. On recommande de surveiller les temps de prothrombine au moment de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la fluvastatine, ou lorsqu'on en modifie la dose chez des patients recevant de la warfarine ou d'autres anticoagulants coumariniques.

### **Cytochrome P<sub>450</sub>**

La fluvastatine est principalement métabolisée par la sous-classe de microsomes hépatiques CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>; elle n'est pas métabolisée à un degré notable par les autres isoenzymes, y compris l'isoenzyme CYP3A4. La clairance des médicaments qui sont eux aussi des substrats de la sous-classe CYP2C9 pourrait diminuer lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la fluvastatine. Cependant, pour ce qui est des médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2C9 qui ont été directement étudiés, notamment le diclofénac, le tolbutamide et la warfarine, l'effet sur la clairance est faible, et on n'a pas démontré d'interactions médicamenteuses de la fluvastatine avec les autres substrats de l'isoenzyme CYP2C9 qui soient significatives sur le plan clinique. On doit néanmoins faire preuve de prudence dans l'emploi concomitant de médicaments métabolisés par la sous-classe CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>, tels la phénytoïne, les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine), les hypoglycémisants oraux (p. ex., le tolbutamide et le chlorpropamide) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., le diclofénac) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Étant donné que la fluvastatine est surtout métabolisée par la sous-classe CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub> et qu'elle n'est pas métabolisée à un degré notable par d'autres sous-classes du cytochrome, y compris l'isoenzyme CYP3A4, on ne s'attend pas à ce qu'ils augmentent le risque d'interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec les médicaments ou les aliments comme le jus de pamplemousse qui inhibent cette enzyme (immunosuppresseurs, antifongiques azolés, macrolides ou antidépresseurs) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Interactions pharmacocinétiques; Effets musculaires et RÉFÉRENCES).

### **Itraconazole et érythromycine**

L'administration concomitante de fluvastatine avec de l'itraconazole ou de l'érythromycine, deux puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) 3A4, n'entraîne que des effets négligeables sur la biodisponibilité de la fluvastatine. Étant donné la participation très limitée de cette enzyme dans le métabolisme de la fluvastatine, on croit que d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole et cyclosporine) n'auront probablement aucun effet sur la biodisponibilité de la fluvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

### **Fluconazole**

L'administration de la fluvastatine à des sujets sains préalablement traités par le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9) a engendré une augmentation significative de l'exposition, de la demi-vie d'élimination et du pic de concentration de la fluvastatine par environ 84 %, 80 % et 44 %, respectivement. Bien que rien n'indique que l'innocuité clinique de la fluvastatine ait été altérée chez les patients pré-traités avec le fluconazole durant 4 jours, une attention particulière devrait être portée lors de l'administration concomitante de fluvastatine avec le fluconazole.

### **Antidiabétiques administrés par voie orale**

Chez les patients qui reçoivent des sulfonylurées par voie orale (glibenclamide [glyburide], tolbutamide, etc.) pour le traitement du diabète sucré non insulino-dépendant (type 2 - DNID),

l'ajout de fluvastatine n'entraîne pas de variations cliniques significatives de l'équilibre de la glycémie.

Chez des patients diabétiques (DNID) traités avec le glyburide (n = 32), l'administration de la fluvastatine (40 mg b.i.d. durant 14 jours) a augmenté les valeurs moyennes du C<sub>max</sub>, de l'ASC, et du t<sub>1/2</sub> du glyburide d'environ 50 %, 69 % et 121 %, respectivement. Le glyburide (5 à 20 mg/jour) a augmenté les valeurs moyennes du C<sub>max</sub> et de l'ASC de la fluvastatine de 44 % et 51 %, respectivement. Lors de cette étude, aucun changement des taux de glucose, d'insuline et de peptide C n'a été démontré. Cependant, les patients traités de façon concomitante avec le glyburide (glibenclamide) et la fluvastatine devraient continuer à être suivis de façon adéquate lorsque leur dose de fluvastatine est augmentée à 80 mg par jour.

### **Phénytoïne**

L'ampleur globale de la variation des propriétés pharmacocinétiques de la phénytoïne administrée en association avec de la fluvastatine est relativement faible, et elle n'est pas significative sur le plan clinique. Par conséquent, la surveillance systématique du taux plasmatique de phénytoïne est suffisante au cours d'un traitement d'association avec de la fluvastatine. L'effet minime de la phénytoïne sur les propriétés pharmacocinétiques de la fluvastatine indique que l'adaptation de la dose de fluvastatine n'est pas justifiée dans le cadre d'un traitement d'association avec de la phénytoïne.

### **Colchicines**

Une myotoxicité, incluant des douleurs et des faiblesses musculaires et de la rhabdomyolyse, a été rapportée dans d'extrêmement rares cas, lors de l'administration concomitante de la fluvastatine et des colchicines durant l'exacerbation aiguë de l'arthrite goutteuse.

### **Hypercholestérolémie grave**

Les doses plus élevées (80 mg par jour) que requièrent certains patients présentant une hypercholestérolémie grave sont associées à une augmentation des concentrations plasmatiques de fluvastatine. La prudence s'impose lorsque ces patients présentent une altération importante de la fonction rénale, sont âgés ou reçoivent un traitement concomitant par la digoxine ou des inhibiteurs du CYP450 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Interactions pharmacocinétiques; Effets musculaires - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Bien qu'on n'ait pas réalisé d'études d'interactions particulières avec les produits suivants, les gélules fluvastatine sodique ont été administrées, lors des essais cliniques, en concomitance avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des sulfamides hypoglycémisants, des anti-acides, des diurétiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sans qu'on ait observé à ce jour d'interaction significative sur le plan clinique.

### **Immunosuppresseurs**

Au cours d'un essai mené auprès de 19 transplantés rénaux stables recevant de la cyclosporine A en concomitance avec 20 mg de fluvastatine par jour, l'ASC était 1,9 fois plus élevée pour ce qui est de la fluvastatine. De même, au cours d'un essai mené auprès de 19 transplantés rénaux

stables recevant de la cyclosporine A en concomitance avec 80 mg par jour de fluvastatine à libération prolongée durant une semaine, l'ASC et le  $C_{max}$  étaient deux (2) fois plus élevée pour ce qui est de la fluvastatine lorsque comparé à des données historiques chez des groupes témoins traités avec le même régime thérapeutique de fluvastatine. Les concentrations minimales de cyclosporine A n'ont pas été modifiées. Chez des transplantés cardiaques traités avec la fluvastatine à raison de 40 mg par jour en concomitance avec la cyclosporine A durant 4 semaines, l'ASC aux jours 1 et 28 de l'étude était respectivement 3,5 et 3,1 fois plus élevée pour ce qui est de la fluvastatine chez les patients versus le groupe contrôle composé de volontaires sains du même groupe d'âge (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique, et RÉFÉRENCES). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas isolés de myopathie ont été rapportés lorsque la fluvastatine était administrée en concomitance avec la cyclosporine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires).

### **Interactions avec les aliments**

On n'a relevé aucune différence significative quant aux effets hypolipémiants de la fluvastatine lorsqu'elle est administrée avec le repas du soir ou 4 heures après le repas du soir (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique – Absorption). En tenant compte de l'absence d'interaction de la fluvastatine avec les autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait une interaction avec le jus de pamplemousse.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent provoquer une élévation des taux de transaminases (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des hausses marquées du taux de CK, soit plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, ont été observées chez un très petit nombre de patients (de 0,3 % à 1,0 %) prenant la fluvastatine sodique. Au moment du diagnostic différentiel de la douleur thoracique d'un patient traité par fluvastatine sodique, on devrait déterminer les fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations relatives à la posologie**

Le patient devrait suivre une diète hypocholestérolémiante standard (au moins équivalente à la diète [TLC] de l'ATP III) avant de commencer le traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL, et la poursuivre pendant le traitement. S'il y a lieu, un programme de régularisation du poids et d'exercices physiques doit être établi.

Avant d'instaurer un traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL, on doit exclure toute cause secondaire d'hyperlipidémie. On doit également établir un bilan lipidique.

**On doit mesurer périodiquement les taux de cholestérol et considérer une réduction de la posologie des comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL si les taux baissent au-dessous des valeurs désirées.**

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

Adulte

### **Hypercholestérolémie et hyperlipidémie mixte**

Chez les patients qui ont besoin de réduire leur taux de cholestérol LDL de moins de 25 %, il est recommandé de prendre initialement une gélule fluvastatine sodique à 20 mg, 1 fois par jour.

Chez les patients qui ont besoin de réduire leur taux de cholestérol LDL d'au moins 25 %, il est recommandé de prendre initialement une gélule fluvastatine sodique à 40 mg, 1 fois par jour. Au besoin, la dose quotidienne de fluvastatine sodique peut ensuite être portée à 80 mg; cette dose peut être administrée en 1 seule prise à tout moment de la journée avec le comprimé SANDOZ FLUVASTATIN XL à 80 mg.

La dose quotidienne avec le comprimé SANDOZ FLUVASTATIN XL peut être administrée à tout moment de la journée avec ou sans aliments.

Les comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Comme la réduction maximale du cholestérol LDL survient au cours des 4 premières semaines de traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL, on doit effectuer des dosages lipidiques pendant cette période et augmenter la dose jusqu'à un maximum de 80 mg de fluvastatine par jour, selon la réponse du patient.

### **Pédiatrie**

Le patient doit avoir suivi un régime hypocholestérolémiant standard durant 6 mois avant la mise en route du traitement par SANDOZ FLUVASTATIN XL et poursuivre ce régime durant le traitement.

La dose de départ recommandée s'établit à une capsule de 20 mg de fluvastatine sodique en gélules par jour.

Si les patients n'ont pas atteint le taux désiré de C-LDL durant le traitement, on peut augmenter la dose de fluvastatine sodique en gélules par paliers, à intervalles d'environ 6 semaines, jusqu'à concurrence de 80 mg/jour. Le patient peut ainsi prendre 1 comprimé SANDOZ FLUVASTATIN XL de 80 mg, 1 fois par jour, à n'importe quelle heure de la journée.

Il faut adapter la dose de départ au taux de cholestérol LDL initial et aux objectifs thérapeutiques recommandés.

L'emploi de la fluvastatine en association avec l'acide nicotinique, la cholestyramine ou des fibrates n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent.

### **Hypercholestérolémie grave**

Chez les patients qui présentent une hypercholestérolémie grave, des doses plus élevées (pouvant aller jusqu'à 80 mg par jour) peuvent être nécessaires (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS - Interactions pharmacocinétiques; Effets musculaires et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La dose quotidienne maximale recommandée est de 80 mg/jour.

#### **Traitement concomitant**

Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

#### **Posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale**

Voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénale.

#### **Posologie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique**

Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Hépatique.

#### **Usage chez les personnes âgées**

Voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gériatrie.

#### **Usage chez les enfants**

Voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Pédiatrie.

La posologie de SANDOZ FLUVASTATIN XL doit être personnalisée en fonction des valeurs mesurées au départ pour le C-LDL, le rapport C-total/C-HDL et/ou le taux de triglycérides, en vue d'atteindre les valeurs lipidiques désirées au moyen de la dose la plus faible possible. On doit mesurer périodiquement les valeurs lipidiques et adapter la dose de SANDOZ FLUVASTATIN XL en conséquence.

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

La dose maximale administrée dans le cas de la préparation à libération prolongée a été de 640 mg pendant 2 semaines. Cette dose n'était pas bien tolérée et a entraîné divers symptômes gastro-intestinaux et une élévation des taux de transaminases (ALAT et ASAT).

On a fait état de l'ingestion possible de fluvastatine sodique par 2 enfants, un de 2 ans et l'autre de 3 ans. La quantité maximale ingérée était de 80 mg (4 gélules à 20 mg). À l'aide d'ipéca, on a fait vomir les 2 enfants, sans toutefois retrouver dans les vomissements les gélules en question. Aucun des 2 enfants n'a ressenti de symptômes indésirables; ils se sont tous les deux remis de l'incident sans difficulté.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdose de SANDOZ FLUVASTATIN XL. En présence d'une surdose, on doit traiter le patient de façon symptomatique et prendre des mesures de soutien, s'il y a lieu. On doit procéder à des épreuves d'évaluation de la fonction hépatique et surveiller le taux sérique de CK. Pour le moment, on ne sait pas si SANDOZ FLUVASTATIN XL et ses métabolites sont dialysables chez l'être humain.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Fluvastatine sodique est un inhibiteur hydrophile entièrement synthétique de l'HMG-CoA réductase. La fluvastatine sodique est une forme racémique constituée de deux érythro-énantiomorphes dont un exerce l'activité pharmacologique.

### **Mode d'action**

La fluvastatine sodique est un inhibiteur compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la transformation de l'hydroxy-3-méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) en mévalonate, un précurseur des stérols, y compris le cholestérol. La fluvastatine exerce son effet principal sur le foie et est principalement un mélange racémique constitué de deux érythro-énantiomères dont un, le 3R,5S exerce l'activité pharmacologique. L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol réduit le cholestérol dans les cellules hépatiques, ce qui stimule la synthèse des récepteurs des LDL et, par le fait même, augmente le captage des particules LDL. Ce processus entraîne, en dernier lieu, la réduction des concentrations plasmatiques de cholestérol total et de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL).

Les études épidémiologiques et cliniques ont établi un lien entre le risque de coronaropathie et des taux élevés de cholestérol total et de cholestérol LDL et des taux réduits de cholestérol HDL. On estime que ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines jouent un rôle majeur dans le développement de la maladie. D'autres facteurs, par exemple les interactions des lipides ou des lipoprotéines avec l'endothélium, et des plaquettes avec les macrophages, ont également été mis en cause dans le développement de l'athérosclérose et de ses complications chez l'être humain. Dans les études cliniques à long terme, le traitement efficace de l'hypercholestérolémie et/ou des dyslipidémies a été associé de façon constante avec une réduction du risque de coronaropathie.

### **Pharmacodynamique**

Diverses études cliniques ont démontré que l'athérosclérose chez l'humain était en relation avec des taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (C-LDL), et d'apolipoprotéines B (un complexe de transport membranaire pour le C-LDL). De même, de faibles taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et de son complexe de transport, l'apolipoprotéine A, sont associés au développement de l'athérosclérose. Des études épidémiologiques ont établi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement avec les taux de cholestérol total et de C-LDL, et inversement avec les taux de C-HDL. Lors des études cliniques multicentriques, les interventions pharmacologiques et/ou non pharmacologiques qui diminuaient simultanément les taux de C-LDL tout en augmentant les taux de C-HDL, ont réduit le taux d'événements cardiovasculaires (incluant les infarctus du myocarde menant ou non au décès) chez les hommes à haut risque ou chez les hommes et les femmes avec un antécédent de maladies coronariennes.

SANDOZ FLUVASTATIN XL réduit le cholestérol total, le C-LDL, l'apo-B et les TG, alors qu'ils augmentent de façon marginale le C-HDL chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie et de dyslipidémie mixte. La réponse thérapeutique est bien établie en dedans de 2 semaines. La réponse maximale est atteinte dans les 4 semaines suivant le début du



traitement et est maintenue lors du traitement chronique.

## **Pharmacocinétique**

**Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de fluvastatine sodique lors des études à dose unique et à l'état d'équilibre**

	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL) moyenne ± ET (plage)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h) moyenne ± ET (plage)	<b>SSC<sub>0-∞</sub></b> (ng • h/mL) moyenne ± ET (plage)	<b>Clairance</b> (L/h) moyenne ± ET (plage)	<b>T<sub>max</sub></b> (h) moyenne ± ET (plage)
<b>Gélules</b>					
20 mg, dose unique (n = 17)	166 ± 106 (48,9-517)	2,5 ± 1,7 (0,5-6,6)	207 ± 65 (111-288)	107 ± 38,1 (69,5-181)	0,9 ± 0,4 (0,5-2,0)
20 mg, 2 f.p.j. (n = 17)	200 ± 86 (71,8-366)	2,8 ± 1,7 (0,9-6,0)	275 ± 111 (91,6-467)	87,8 ± 45 (42,8-218)	1,2 ± 0,9 (0,5-4,0)
40 mg, dose unique (n = 16)	273 ± 189 (72,8-812)	2,7 ± 1,3 (0,8-5,9)	456 ± 259 (207-1221)	108 ± 44,7 (32,8-193)	1,2 ± 0,7 (0,75-3,0)
40 mg, 2 f.p.j. (n = 16)	432 ± 236 (119-990)	2,7 ± 1,3 (0,7-5,0)	697 ± 275 (359-1559)	64,2 ± 21,1 (25,7-111)	1,2 ± 0,6 (0,5-2,5)
<b>Comprimés à libération prolongée à 80 mg</b>					
80 mg, dose unique, à jeun (n = 24)	126 ± 53 (37-242)	-	579 ± 341 (144-1760)	-	3,2 ± 2,6 (1-12)
80 mg, dose unique, après un repas riche en gras (n = 24)	183 ± 163 (21-733)	-	861 ± 632 (199-3132)	-	6 (2-24)
80 mg, 1 f.p.j., à jeun 7 jours à l'état d'équilibre (n = 11)	102 ± 42 (43,9- 181)	-	630 ± 326 (247-1406)	-	2,6 ± 0,91 (1,5-4)

### **Absorption**

Après l'administration par voie orale, l'absorption de la fluvastatine est rapide et complète, et les pics sériques (C<sub>max</sub>) sont atteints en moins de 1 heure. Après l'administration d'une dose de 10 mg, la biodisponibilité absolue est de 24 % (plage de 9 à 50 %). La prise concomitante d'aliments réduit la vitesse d'absorption, mais n'influe pas sur la quantité absorbée. À l'état d'équilibre, l'administration de fluvastatine avec le repas du soir provoque une diminution de moitié de la C<sub>max</sub> et une augmentation de plus du double du t<sub>max</sub>, comparativement aux résultats observés lorsque le médicament est administré 4 heures après le repas du soir. On n'a relevé aucune différence significative quant au degré d'absorption ou aux effets hypolipémiants entre les deux schémas d'administration. Après administration de doses uniques ou multiples de plus de 20 mg de fluvastatine, on note une saturation du métabolisme de premier passage, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques de fluvastatine plus hautes que prévues.

La fluvastatine est constituée de deux énantiomères : la forme active 3R,5S et la forme inactive 3S,5R. Des études in vivo ont montré que la liaison hépatique stéréosélective de la forme active

a lieu lors du premier passage, d'où une différence entre les pics sériques des deux énantiomères, le ratio entre le pic sérique de la forme active et celui de la forme inactive étant d'environ 0,7. Ce ratio approximatif est proche de 1 une fois le pic sérique atteint, après quoi les deux énantiomères ont la même demi-vie. Après administration par voie intraveineuse, ce qui évite le métabolisme de premier passage, les courbes des concentrations en fonction du temps montrent que les concentrations plasmatiques des deux énantiomères sont similaires.

Lorsque la fluvastatine est administrée sous forme de comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL à 80 mg, le pic sérique est atteint après environ 3 heures, que la fluvastatine ait été administrée à jeun, immédiatement après un repas faible en gras ou 2,5 heures après un repas faible en gras. La biodisponibilité relative moyenne du comprimé à libération prolongée est d'environ 29 % (plage de 9 à 66 %) comparativement à celle de la gélule à libération immédiate lors de l'administration à jeun. La prise d'un repas riche en gras a retardé l'absorption ( $t_{max}$  : 6 heures) et augmenté la biodisponibilité du comprimé à libération prolongée d'environ 50 %. Une fois que la fluvastatine commence à être absorbée, ses concentrations augmentent rapidement. La  $C_{max}$  obtenue après un repas riche en gras est de beaucoup inférieure à celle qui est observée après la prise monoquotidienne ou biquotidienne de la gélule fluvastatine sodique à 40 mg. La variabilité globale du profil pharmacocinétique de SANDOZ FLUVASTATIN XL est importante (coefficient de variation de 42 à 64 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC), en particulier après un repas riche en gras (63 à 89 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC). La variabilité chez un même patient du profil pharmacocinétique de la fluvastatine après l'administration à jeun de SANDOZ FLUVASTATIN XL (environ 25 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC) est généralement beaucoup plus faible que la variabilité globale. Après l'administration de SANDOZ FLUVASTATIN XL, on a observé de multiples pics de concentrations plasmatiques de fluvastatine.

### **Distribution**

La fluvastatine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 98 %. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est évalué à 0,35 L/kg. La molécule mère est conçue pour agir dans le foie, et aucun métabolite actif n'est retrouvé dans l'organisme. Aux concentrations thérapeutiques, la liaison protéinique de la fluvastatine n'est pas modifiée par la warfarine, l'acide salicylique ni le glyburide.

### **Métabolisme**

La fluvastatine est métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation du noyau indole aux positions 5- et 6-. Se produisent également des réactions de N-désalkylation et de bêta-oxydation de la chaîne latérale. Les métabolites hydroxylés exercent une activité pharmacologique mais n'entrent pas dans la circulation générale. Les deux énantiomères de la fluvastatine sont métabolisés de la même manière.

Des études in vitro ont démontré que la fluvastatine subit une oxydation principalement exercée par l'isoenzyme 2C9 (75 %). Les autres sous-classes du cytochrome P<sub>450</sub> qui contribuent au métabolisme de la fluvastatine sont l'isoenzyme 2C8 (~5 %) et l'isoenzyme 3A4 (~20 %) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Excrétion**

La fluvastatine est excrétée principalement (environ 90 %) dans les fèces sous forme de métabolites, moins de 2 % de la dose administrée étant retrouvés sous forme inchangée. L'excrétion urinaire compte pour environ 5 %. Après l'administration d'une dose de fluvastatine radiomarquée, la clairance était de 0,8 L/h/kg. Aucune accumulation de fluvastatine n'a été observée suivant la prise par voie orale de doses multiples du composé radiomarqué; toutefois, l'accumulation de la radioactivité totale a augmenté par un facteur de 2,3.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ne mettent en évidence aucun signe d'accumulation de fluvastatine après administration de la gélule à libération immédiate à une dose quotidienne pouvant atteindre 80 mg, comme en témoigne une demi-vie d'élimination bêta de moins de 3 heures. Toutefois, lorsque le taux d'absorption est à son maximum (administration à jeun), l'exposition générale à la fluvastatine augmente de 33 à 53 % si l'on compare à l'administration d'une dose unique de 20 ou de 40 mg de la forme à libération immédiate. L'administration du comprimé SANDOZ FLUVASTATIN XL à 80 mg, 1 fois par jour, pendant 7 jours, a majoré l'exposition générale à la fluvastatine (de 20 à 30 %) comparativement à l'administration d'une dose unique du comprimé à 80 mg. La demi-vie terminale de fluvastatine sodique était d'environ 9 heures, étant donné le mode de libération de la préparation.

## **Populations et états particuliers**

### **Pédiatrie (enfant âgé de 10 à 17ans) :**

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique de la fluvastatine chez l'enfant.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL : Conserver entre 15 et 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition**

**Principe actif :** fluvastatine sodique

**Excipients :** cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, bicarbonate de potassium, povidone, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane et polyéthylène glycol 8000.

### **Présentation**

**Comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL (fluvastatine sodique) à libération prolongée à 80 mg :** Un comprimé rond, jaune, pelliculé, légèrement biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et le chiffre « LE » sur l'autre, renferme 80 mg de fluvastatine (dérivée de 84,24 mg de fluvastatine sodique). Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

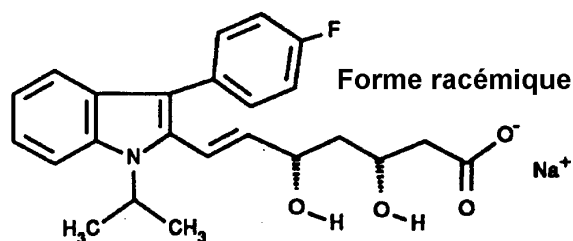
Dénomination commune : fluvastatine sodique

Dénomination chimique : [R\*,S\*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluoro-phényl)-1-(1-méthyl-éthyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-acide hepténoïque, sel monosodique

Formule moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>4</sub>•Na

Masse moléculaire : 433,46

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre hygroscopique, de couleur blanche ou jaune pâle, soluble dans l'eau, l'éthanol et le méthanol. Son pKa est d'environ 5,5. Le pH de la solution à 1 % (p/v) varie de 8,2 à 10 en raison des quantités résiduelles d'hydroxyde de sodium ou de carbonates. Le coefficient de partage octanol-eau est de 6,8.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Hypercholestérolémie

Fluvastatine sodique est hautement efficace pour réduire le cholestérol total et le cholestérol LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie. La réponse thérapeutique, nettement visible en une semaine, atteint généralement son maximum en quatre semaines. Elle se maintient tout au long du traitement.

Un essai multicentrique à double insu, contrôlé par placebo, a évalué les résultats thérapeutiques en fonction de la dose chez des sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale et non familiale.

Les gélules fluvastatine sodique, administrées pendant 12 semaines, 1 seule fois par jour au coucher, ou 2 fois par jour, ont procuré des effets hypolipémiants semblables. Toutefois, on doit recourir à un traitement d'association chez la majorité des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote pour obtenir une réduction optimale du cholestérol total et du cholestérol LDL. Pour ce qui est de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, voir la section pertinente de la rubrique MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypercholestérolémie familiale homozygote.

Au cours d'un vaste essai multicentrique à double insu, contrôlé par placebo, l'administration des gélules fluvastatine sodique à une dose de 40 mg, 2 fois par jour (N = 266) s'est traduite par une réduction moyenne du cholestérol LDL de 35 % après un traitement de 8 semaines et de 32 % à la fin de l'essai (après un traitement de 28 semaines). De même, lors d'un autre essai à double insu, l'administration d'une dose de 80 mg/jour a donné lieu à une réduction significative sur le plan statistique ( $p < 0,001$ ) du cholestérol total (21 à 30,1 %), du C-LDL (30 à 37,2 %) et du rapport LDL-HDL (33 à 37,7 %).

Huit études contrôlées d'une durée de 26 semaines regroupant plus de 1300 patients ont porté sur l'utilisation de fluvastatine sodique à une dose quotidienne de 80 mg pour traiter une hyperlipoprotéïnémie de type IIa ou IIb. Dans le cadre des 2 études pivots (n = 406), les résultats observés après 26 semaines de traitement ont indiqué que les patients ayant reçu fluvastatine sodique avaient bénéficié d'une baisse moyenne significative du C-LDL de l'ordre de 31,0 % (ET = 1,24) à 33,1 % (ET = 1,07), d'une réduction des TG de l'ordre de 12,8 % (ET = 2,22) à 15,4 % (ET = 2,19) ainsi que d'une augmentation moyenne du C-HDL de l'ordre de 2,6 % (ET = 1,01) à 3,3 % (ET = 1,05). La réponse thérapeutique est bien établie après 2 semaines et atteint son maximum en 4 semaines.

Lors des 3 autres essais cliniques non pivots appuyant le produit, mais ne faisant pas partie des études de base (n = 849), les patients affectés au groupe fluvastatine sodique ont obtenu une baisse moyenne significative du C-LDL de 32,2 % (ET = 0,51), une réduction des TG de 13,5 % (ET = 0,97) ainsi qu'une augmentation moyenne du C-HDL de 8,3 % (ET = 0,47) après 24 semaines de traitement.

Chez les patients des 2 études pivots (n = 406) atteints d'une dyslipidémie primitive mixte (de type IIb, selon la classification de Fredrickson), définie par une concentration initiale des TG = 200 mg/dL, fluvastatine sodique à 80 mg a produit une réduction moyenne des TG de l'ordre de 17,5 % (ET = 4,65) à 19,3 % (ET = 3,13). Chez ces patients, fluvastatine sodique à 80 mg a aussi permis une augmentation du C-HDL de l'ordre de 4,8 % (ET = 1,38) à 5,2 % (ET = 1,87). Une diminution significative du C-LDL a également été observée. Le protocole de ces études prévoyait l'exclusion des patients ayant un taux de TG > 400 mg/dL.

L'administration de fluvastatine sodique avec la cholestyramine a produit un effet additif significatif sur le plan clinique, se traduisant par une réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL plus importante que lorsque les deux médicaments sont pris séparément. Une étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles

portant sur l'administration de 20 mg de fluvastatine (gélules) et de 4 g de cholestyramine par jour, administrée au su, a donné lieu à une réduction de 30,6 % du cholestérol LDL.

### **Hyperlipidémie primitive mixte**

Dans le cadre d'une analyse rétrospective groupée de toutes les études contrôlées par placebo, les patients souffrant d'hypercholestérolémie traités par les gélules fluvastatine sodique à des doses quotidiennes variant de 20 à 80 mg (40 mg, 2 f.p.j.) ont affiché des diminutions médianes constantes et significatives (variation en pourcentage) du cholestérol total (de 16,6 à 27 %), du C-LDL (de 22,2 à 35,9 %), des TG (de 11,9 à 17,8 %) et des apolipoprotéines B (de 18,3 à 28,4 %) ainsi que des augmentations médianes modestes (variation en pourcentage) du C-HDL (de 3,3 à 5,6 %).

Chez les patients atteints d'une hyperlipidémie primitive combinée (mixte) (de type IIb), caractérisée par une concentration initiale des TG  $\geq 200$  mg/dL, le traitement par les gélules fluvastatine sodique à des doses quotidiennes variant de 20 à 80 mg (40 mg, 2 f.p.j.) a permis des diminutions médianes constantes et significatives (variation en pourcentage) du cholestérol total (de 16,4 à 26,8 %), du C-LDL (de 21,6 à 34,6 %), des TG (de 17,3 à 23,2 %) et des apolipoprotéines B (de 18,3 à 28,1 %) ainsi que des augmentations médianes modestes (variation en pourcentage) du C-HDL (de 5,8 à 9 %).

### **Prévention secondaire des événements cardiovasculaires**

#### **Fluvastatine sodique Intervention Prevention Study (LIPS) :**

L'étude LIPS a évalué l'effet de la prise de 80 mg de fluvastatine sodique par jour chez 1677 patients souffrant de coronaropathie et ayant subi une première intervention coronarienne percutanée (ICP) au cours des 6 mois précédant leur admission à l'étude. Les patients dans cette étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo devaient suivre un régime alimentaire et/ou se faire conseiller des changements de style de vie. De plus, les patients devaient prendre soit fluvastatine sodique 40 mg (n = 844) ou le placebo (n = 833) à raison de deux fois par jour pour une durée médiane de 3,9 ans.

Les patients étaient admissibles à l'étude s'ils avaient un taux de cholestérol total entre 135 et 270 mg/dL (3,5 à 7,0 mmol/L), et un taux de triglycérides à jeun de moins de 400 mg/dL (4,5 mmol/L) avant le premier acte médical. La limite maximale des valeurs de cholestérol total pour l'admissibilité des patients souffrants de diabète de type 1 ou 2 était de 232 mg/dL (6,0 mmol/L), et de 212 mg/dL (5,5 mmol/L) chez les patients pour qui les valeurs lipidiques de base avaient été mesurées à partir de sang recueilli entre 24 heures et 4 semaines suivant leur infarctus du myocarde. Les critères d'exclusion comprenaient entre autres : une pression systolique constante de plus de 180 mm de Hg et une pression diastolique de plus de 100 mm de Hg malgré un traitement médical; une fraction d'éjection ventriculaire de moins de 30 %; des antécédents d'ICP ou de pontage aortocoronarien (CABG); une maladie valvulaire sévère; une myocardiopathie idiopathique ou une maladie cardiaque congénitale; l'insuffisance rénale sévère (telle que définie par un taux de créatinine sérique  $> 1,8$  mg/dL [160 mmol/L]); l'obésité (telle que définie par un indice de masse corporelle  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>); et la présence d'un cancer ou de toute autre maladie entraînant une espérance de vie de moins de 4 ans.

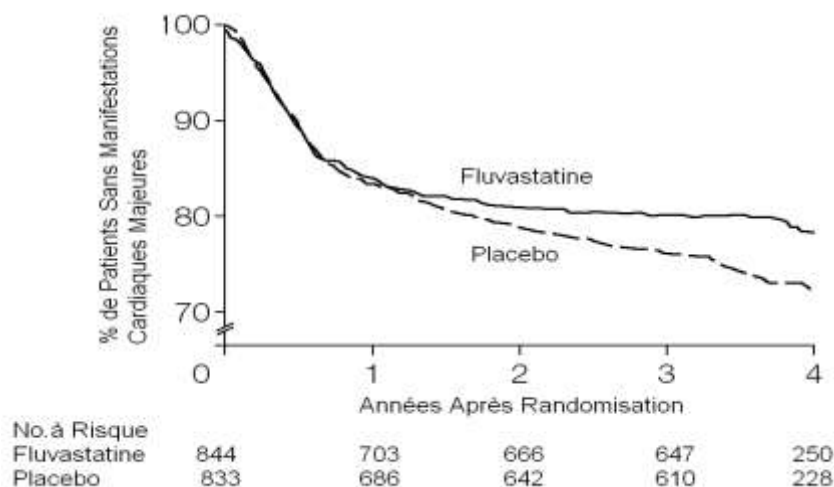
Le paramètre principal de l'étude LIPS était le temps écoulé à partir de la randomisation du patient jusqu'à la première apparition d'un événement cardiaque défavorable majeur, défini comme un décès cardiaque, un infarctus du myocarde ne causant pas la mort ou une réintervention chirurgicale. Les paramètres secondaires de l'étude incluaient le décès cardiaque, la combinaison des décès cardiaques et d'infarctus du myocarde n'ayant pas causé la mort, les décès toutes causes, le nombre combiné des décès toutes causes et des infarctus du myocarde n'ayant pas causé la mort, les décès d'origine autre que cardiaque, et enfin, les événements cardiaques majeurs excluant les réinterventions chirurgicales au site de la lésion originale survenant durant les premiers 6 mois de suivi.

Le temps moyen écoulé entre la randomisation du patient et l'ICP de base était de 2,7 jours dans les deux groupes. fluvastatine sodique a réduit de façon significative le risque d'événements cardiaques défavorables majeurs de 22 % ( $p = 0,013$ , 181 manifestations dans le groupe traité avec fluvastatine sodique vs 222 dans le groupe placebo). La réduction du risque d'événements cardiaques défavorables majeurs observée avec fluvastatine sodique était indépendante des valeurs de base de C-LDL ou des antécédents d'infarctus du myocarde. Des réductions plus importantes du risque furent observées chez les patients souffrant de diabète (47 %,  $p = 0,041$ ), chez les patients âgés > 65 ans (38 %,  $p = 0,006$ ), et chez les patients atteints de maladies coronariennes touchant plusieurs vaisseaux (34 %,  $p = 0,011$ ).

Les paramètres secondaires, le décès cardiaque, les décès d'origine autre que cardiaque, les décès toutes causes, la combinaison des décès cardiaques et d'infarctus du myocarde, et le nombre combiné des décès toutes causes et des infarctus du myocarde, n'ont pas atteint la signification statistique. Durant toute la période de l'étude, le traitement au moyen de fluvastatine sodique a mené à des réductions médianes des taux de cholestérol total, de C-LDL et des triglycérides de 18, 26 et 14 % respectivement, et d'une augmentation des C-HDL de 10 %.

Les résultats de l'étude LIPS sont indiqués dans la Figure 1 ci-dessous.

**Figure 1 Temps de survie sans événements cardiaques défavorables majeurs**





Le tableau 3 ci-dessous présente l'incidence et le risque de survenue des paramètres principal et secondaires chez les patients retenus au début de l'essai clinique.

**Tableau 3 Incidence et risque de survenue des paramètres principal et secondaires chez les patients retenus au début de l'essai clinique**

	Incidence, Nombre (%)			Fluvastatine vs Placebo	
	Fluvastatine (n = 844)	Placebo (n = 833)	Valeur de $P^{\infty}$	RR (IC à 95 %)	Valeur de $P^{\ddagger}$
Événements cardiaques défavorables majeurs (paramètre principal)	181 (21,4)	222 (26,7)	0,006	0,78 (0,64-0,95)	0,01
Paramètres secondaires					
Décès cardiaque	13 (1,5)	24 (2,9)	0,06	0,53 (0,27-1,05)	0,07
Décès d'origine non cardiaque	23 (2,7)	25 (3,0)	0,65	0,84 (0,48-1,49)	0,56
Décès toutes causes	36 (4,3)	49 (5,9)	0,11	0,69 (0,45-1,07)	0,10
Décès cardiaque/IM	42 (5,0)	60 (7,2)	0,05	0,69 (0,46-1,02)	0,07
Décès toutes causes/IM	65 (7,7)	84 (10,1)	0,07	0,75 (0,54-1,03)	0,08
Événements cardiaques majeurs autres que la resténose §	135 (16,0)	187 (22,5)	< 0,001	0,67 (0,54-0,84)	< 0,001

\* RR indique le risque relatif; CI, intervalle de confiance; les Événements cardiaques défavorables majeurs comprennent le total des décès cardiaques, des infarctus du myocarde (IM) n'ayant pas causé la mort et des interventions chirurgicales.

$\infty$  Test de Cochran – Mantel – Haenszel.

$\ddagger$  Basée sur le modèle des hasards proportionnels de Cox.

§ Événements cardiaques majeurs exceptés les réinterventions (chirurgicales ou ICP) apparaissant dans les 6 mois suivant le traitement de la lésion de base.

### Athérosclérose

On a également observé que fluvastatine sodique a ralenti la progression de l'athérosclérose chez des patients souffrant de coronaropathie et d'hypercholestérolémie légère ou modérée, lorsqu'ils ont été employés dans le cadre d'une stratégie thérapeutique visant à ramener les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL à des valeurs cibles. Dans un essai contrôlé par placebo auquel participaient de tels patients, l'emploi de fluvastatine sodique en monothérapie a ralenti la progression de l'athérosclérose, mesurée par angiographie coronarienne quantitative.

Dans l'étude LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), l'effet du traitement par fluvastatine sodique sur l'athérosclérose coronarienne a été évalué par angiographie coronarienne quantitative chez des patients souffrant de coronaropathie et d'hypercholestérolémie légère ou modérée (valeurs prétraitement du taux de C-LDL : 3 à 5 mmol/L). Dans cet essai avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, 429 patients ont été traités à l'aide des mesures classiques (diète de première étape de l'American Heart Association [AHA]) et ont reçu soit les gélules fluvastatine sodique à raison de 40 mg par jour, soit un placebo. Afin de traiter adéquatement les patients affectés au groupe placebo dont le taux de C-LDL était au départ  $\geq 4,1$  mmol/L, on a administré, à compter de la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude, un traitement d'appoint par la cholestyramine à tous les patients de l'étude dont les valeurs prétraitement du C-LDL étaient  $\geq 4,1$  mmol/L, ce qui était le cas de 25 % de l'effectif.

Comme principal paramètre d'évaluation, on a mesuré par angiographie coronarienne quantitative la variation du diamètre luminal minimal (DLM) par lésion chez chaque patient, pour les lésions admissibles à l'analyse. Les angiographies coronariennes quantitatives ont été effectuées avant le traitement et à 2,5 ans.

Fluvastatine sodique a ralenti de façon significative la progression de l'athérosclérose coronarienne. L'analyse du principal paramètre d'évaluation a mis en évidence une progression significativement moindre chez l'ensemble des patients ayant reçu fluvastatine sodique ( $\pm$  de la cholestyramine), comparativement à l'ensemble des patients ayant reçu un placebo (variation du DLM -0,028 mm versus -0,100 mm,  $p < 0,01$ ); de même, la progression était significativement moindre chez les patients qui avaient reçu de la fluvastatine seulement comparativement aux patients n'ayant reçu que le placebo (variation du DLM -0,024 mm versus -0,094 mm,  $p < 0,02$ ).

On a observé, tout au long des deux années et demie de traitement, une tendance en faveur d'un effet bénéfique du traitement sur la fréquence des événements cliniques (nouvelle manifestation d'angine ou aggravation de celle-ci, intervention de revascularisation coronarienne [angioplastie transluminale percutanée] ou pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde et mortalité totale), bien que celle-ci n'était pas significative sur le plan statistique. Cela dit, cet essai n'avait pas été conçu de façon à démontrer une diminution du risque de morbidité et de mortalité coronariennes.

### **Pédiatrie (enfant âgé de 10 à 17 ans)**

Deux essais ouverts et non comparatifs, comportant l'augmentation des doses, ont porté sur l'emploi de la fluvastatine sodique chez des enfants (d'au moins 9 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Le premier de ces essais (étude ZA01) a porté sur 29 garçons impubères (âgés de 9 à 12 ans), que l'hypercholestérolémie primitive plaçait au-dessus du 90<sup>e</sup> percentile dans leur groupe d'âge, dont le père ou la mère était atteint d'hypercholestérolémie primitive et qui avaient des antécédents familiaux de cardiopathie ischémique précoce ou de xanthomes tendineux. Le taux initial moyen de C-LDL s'établissait à 226 mg/dL ou 5,8 mmol/L (plages de 137 à 354 mg/dL ou de 3,6 à 9,2 mmol/L). Tous les patients ont d'abord reçu 1 gélule fluvastatine sodique de 20 mg par jour, après quoi la dose a été augmentée toutes les 6 semaines, pour passer à 40 mg/jour, puis à 80 mg/jour (en 2 fractions), jusqu'à ce que le taux de C-LDL cible soit atteint (de 96,7 à 123,7 mg/dL; ou de 2,5 à 3,2 mmol/L). Les analyses finales ont été effectuées au bout de 2 ans.

À la fin de l'étude ZA01, le taux moyen de C-LDL s'établissait à 161 mg/dL, ou 4,2 mmol/L (plages de 74 à 336 mg/dL, ou de 1,9 à 8,7 mmol/L).

Le deuxième essai (étude B2301) a porté sur 85 garçons et filles ayant entre 9 et 17 ans (dont un sujet de 9 ans et un de 17 ans) remplissant les conditions suivantes : taux de C-LDL d'au moins 190 mg/dL (4,9 mmol/L); taux de C-LDL d'au moins 160 mg/dL (4,1 mmol/L) et au moins un facteur de risque coronarien; ou taux de C-LDL supérieur à 160 mg/dL (4,1 mmol/L) et présence d'une anomalie avérée des récepteurs des LDL.

Les principaux critères d'exclusion comprenaient l'hypercholestérolémie familiale homozygote; les formes secondaires de dyslipoprotéinémie; la présence de taux d'ALAT, d'ASAT et de créatinine supérieurs à 1,5 fois la LSN; la présence de taux sériques de CK et de TSH supérieurs à 2 fois la LSN; et un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 32 kg/m<sup>2</sup>.

Le taux initial moyen de C-LDL s'établissait à 225 mg/dL ou 5,8 mmol/L (plages de 148 à 343 mg/dL ou de 3,8 à 8,9 mmol/L). Tous les patients ont d'abord reçu 1 gélule fluvastatine sodique de 20 mg par jour, après quoi la dose a été augmentée toutes les 6 semaines pour passer à 40 mg/jour, puis à 80 mg/jour (comprimés fluvastatine sodique de 80 mg), jusqu'à ce que le taux de C-LDL cible soit atteint ( $\leq 130$  mg/dL, ou  $\leq 3,4$  mmol/L). Les analyses finales ont été effectuées au bout de 114 semaines.

Lors de l'étude B2301, le taux moyen de C-LDL s'est établi à 159 mg/dL, ou 4,1 mmol/L (plages de 90 à 295 mg/dL, ou de 2,3 à 7,6 mmol/L). À la fin de cet essai, le taux d'apolipoprotéine B avait diminué de 20,7 % en moyenne.

On n'a pas observé de diminution significative du taux des TG durant l'un ou l'autre de ces essais (voir le Tableau 4).

**Tableau 4 Effet hypolipidémiant de la fluvastatine chez des enfants et des adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

Étude ZA 01 (sujets impubères)	Taux initial (mmol/L) N = 29	Après 24 mois (mmol/L) N = 27	Variation moyenne du taux initial (%) N = 27 (IC à 95 %)
C-LDL [moyenne (ET)]	5,8 (1,4)	4,2 (1,5)	-27,0 (-34,7 à -19,4)
C total [moyenne (ET)]	7,7 (1,4)	5,9 (1,5)	-21,1 (-26,8 à -15,4)
C-HDL [moyenne (ET)]	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)	1,3 (-8,0 à 10,7)
TG [moyenne (ET)]	0,9 (0,5)	0,8 (0,5)	-7,0 (-22,1 à 8,0)
Étude 2301 (sujets impubères et pubères)	Taux initial (mmol/L) N = 84	Après 24 mois (mmol/L) N = 84	Variation moyenne du taux initial (%) N = 84 (IC à 95 %)
C-LDL [moyenne (ET)]	6,0 (1,27)	4,1 (1,14)	-30,5 (-34,8 à -26,2)
C total [moyenne (ET)]	7,7 (1,33)	5,8 (1,16)	-23,6 (-27,2 à -19,9)
C-HDL [moyenne (ET)]	1,2 (0,24)	1,3 (0,23)	5,0 (1,6 à 8,5)
TG [moyenne (ET)]	1,0 (0,34)	0,9 (0,35)	-5,2 (-13,2 à 2,7)
Apo B [moyenne (ET)]	1,8 (0,32)	1,3 (0,32)	-22,7

Étude ZA 01 (sujets impubères)	Taux initial (mmol/L) N = 29	Après 24 mois (mmol/L) N = 27	Variation moyenne du taux initial (%) N = 27 (IC à 95 %)
			(-26,7 à-18,7)

La dose maximale de 80 mg/jour a été administrée à la majorité des patients (respectivement 83 et 89 % des participants au premier et au deuxième essai). À l'évaluation prévue, le taux de C-LDL cible ( $\leq 130$  mg/dL) avait été atteint chez 26 à 30 % des participants aux 2 essais.

L'efficacité à long terme du traitement par fluvastatine sodique ou par fluvastatine sodique administré durant l'enfance en ce qui a trait à la réduction de la morbidité et de la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

Durant ces 2 essais, la croissance et la maturation sexuelle de tous les participants se sont poursuivies normalement. Cependant, l'efficacité et l'innocuité de la fluvastatine ont été étudiées durant des périodes n'excédant pas 2 ans. Il n'existe aucune donnée sur l'effet du traitement de plus longue durée sur la maturation physique, intellectuelle et sexuelle de l'enfant.

Ces essais n'avaient pas été conçus pour permettre d'évaluer l'effet du traitement aux statines mis en route durant l'enfance sur des paramètres cardiovasculaires.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Chez l'être humain

Fluvastatine sodique en gélules a été étudié dans le cadre de 19 essais contrôlés menés à l'échelle mondiale auprès de patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie de type IIa et IIb. fluvastatine sodique a été administré seul à 2326 patients aux doses quotidiennes de 20 mg, de 40 mg et de 80 mg (40 mg, 2 f.p.j.) pendant des périodes allant de 6 à 36 semaines. Aux doses de 20 mg à 80 mg par jour (40 mg, 2 f.p.j.), fluvastatine sodique a engendré des baisses très significatives du taux de C-LDL (de 22,2 à 35 %). Il a également entraîné une réduction significative du taux d'apolipoprotéines B, de même qu'une diminution significative des triglycérides (TG) et une augmentation du taux de C-HDL. La fluvastatine n'a pas exercé d'effet sur le fibrinogène. L'effet de réduction des LDL, exercé par fluvastatine sodique, résulte de l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol et de la stimulation du catabolisme du C-LDL par les récepteurs des LDL.

### Pharmacocinétique

La fluvastatine sodique n'est pas un promédicament. Elle est absorbée rapidement et entièrement (98 %) lorsqu'elle est administrée par voie orale à des volontaires à jeun. La fluvastatine est aussi absorbée complètement lorsqu'elle est prise au cours des 4 heures suivant un repas, mais à une vitesse réduite (réduction de la  $C_{max}$  de 40 à 70 %). La fluvastatine est conçue pour agir dans le foie et elle y reste confinée. Par conséquent, sa biodisponibilité absolue, selon les concentrations sanguines générales, est d'environ 25 %. À des doses supérieures à 20 mg prises à jeun, la biodisponibilité absolue peut être fonction de la dose. À la dose de 40 mg, les valeurs normalisées étaient de 20 à 40 % plus élevées qu'à la dose de 20 mg prise à jeun.

Lorsque la fluvastatine est administrée sous forme de comprimés fluvastatine sodique à 80 mg, le pic sérique est atteint après environ 3 heures, que la fluvastatine ait été administrée à jeun, immédiatement après un repas faible en gras ou 2,5 heures après un repas faible en gras. La biodisponibilité relative moyenne du comprimé à libération prolongée est d'environ 29 % (plage de 9 à 66 %) comparativement à celle de la gélule à libération immédiate lors de l'administration à jeun. La prise d'un repas riche en gras a retardé l'absorption ( $t_{max}$  : 6 heures) et augmenté la biodisponibilité du comprimé à libération prolongée d'environ 50 %. Une fois que fluvastatine sodique commence à être absorbé, les concentrations de fluvastatine augmentent rapidement. La  $C_{max}$  obtenue après un repas riche en gras est de beaucoup inférieure à celle qui est observée après la prise monoquotidienne ou biquotidienne de la gélule fluvastatine sodique à 40 mg. La variabilité globale du profil pharmacocinétique de fluvastatine sodique est importante (coefficient de variation de 42 à 64 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC), en particulier après un repas riche en gras (63 à 89 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC). La variabilité chez un même sujet du profil pharmacocinétique de fluvastatine sodique après administration à jeun (environ 25 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC) est généralement beaucoup plus faible que la variabilité globale. Après l'administration de fluvastatine sodique, on a observé de multiples pics de concentrations plasmatiques de fluvastatine.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de ce médicament est évalué à environ 30 litres (0,35 L/kg). Plus de 98 % du médicament circulant est lié à l'albumine plasmatique et la concentration du médicament n'influe pas sur cette liaison. La molécule mère est conçue pour agir dans le foie, et aucun métabolite actif n'est retrouvé dans l'organisme. Aux concentrations thérapeutiques, la liaison protéinique de la fluvastatine n'est pas modifiée par la warfarine, l'acide salicylique ni le glyburide.

La fluvastatine est principalement métabolisée par la sous-classe des microsomes hépatiques CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>; elle n'est pas métabolisée à un degré notable par les autres isoenzymes, y compris l'isoenzyme CYP3A4. Des interactions pourraient se produire chez certains patients recevant concomitamment de la fluvastatine et des médicaments métabolisés par la sous-classe CYP2C9 ou CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>.

Après l'administration de <sup>3</sup>H-fluvastatine sodique à des volontaires sains, la radioactivité excrétée était d'environ 5 % dans l'urine et de 90 % dans les fèces, la fluvastatine représentant moins de 2 % de toute la radioactivité excrétée. La clairance plasmatique de la fluvastatine chez l'être humain est évaluée à environ 40 litres à l'heure. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ne donnent aucun signe d'accumulation de fluvastatine après administration d'une dose quotidienne pouvant atteindre 80 mg durant 25 jours. Toutefois, lorsque le taux d'absorption est à son maximum (administration du médicament à jeun), l'exposition générale à la fluvastatine augmente de 33 à 53 % si l'on compare à l'administration d'une dose unique de 20 ou de 40 mg. Cette augmentation de l'exposition générale au médicament peut découler d'une saturation du captage et de la séquestration de la fluvastatine par le foie lorsque celle-ci est administrée à jeun. On n'observe aucune différence dans la demi-vie d'élimination de la fluvastatine suivant la prise d'une dose orale unique (ou de doses multiples) de 20 mg ou de 40 mg (40 et 80 mg/jour) de fluvastatine sodique. La demi-vie d'élimination bêta de la fluvastatine est de 1,2 heure (plage : 0,53 à 3,1 heures).

Le degré d'absorption d'une gélule à 20 mg de fluvastatine sodique équivaut à celui d'une solution de fluvastatine sodique; toutefois, lorsque fluvastatine sodique est pris à jeun, le délai d'obtention du pic sérique après l'administration est approximativement de 0,7 heure dans le cas de la gélule et de 0,4 heure dans le cas de la solution. Après l'ingestion à jeun de 1 seule gélule à 20 mg de fluvastatine sodique, les concentrations plasmatiques mesurables de fluvastatine sont obtenues en 10 minutes dans la circulation générale et atteignent leur maximum de  $147 \pm 86$  ng/mL après  $0,66 \pm 0,3$  heure. La fluvastatine sodique, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, possède une biodisponibilité variable. Le coefficient de variation (fondé sur les différences entre les sujets) est de 47 à 57 % pour l'ASC et de 58 à 69 % pour la  $C_{max}$ .

Les résultats d'une évaluation pharmacocinétique à l'état d'équilibre effectuée durant la nuit, après une administration continue (15 semaines) de fluvastatine sodique, soit au repas du soir ou 4 heures plus tard, n'ont pas révélé de différence significative dans l'ASC ni de différence apparente dans les effets hypolipémiants entre les deux groupes traités. L'administration de la fluvastatine sodique avec le repas du soir a provoqué une diminution de moitié de la  $C_{max}$  et une augmentation de plus du double du  $t_{max}$  comparativement aux résultats du groupe prenant le médicament 4 heures après le repas du soir.

Les effets du sexe et de l'âge sur la pharmacocinétique de la fluvastatine sodique ont été évalués chez quatre sous-groupes de patients : patients jeunes et âgés, hommes et femmes. Tous les sujets ont reçu 20 mg de fluvastatine sodique par jour, au moins 2 heures après le repas du soir, pendant 21 jours. Les évaluations pharmacocinétiques, effectuées durant la nuit, indiquent que pour la majorité des patients, les concentrations plasmatiques de fluvastatine ne varient pas de façon significative en fonction de l'âge et du sexe.

Au cours d'une étude portant sur l'administration d'une dose unique, on a comparé la cinétique de la fluvastatine sodique chez un groupe de sujets atteints de cirrhose ( $n = 11$ ) par rapport à un groupe de sujets bien portants appariés selon l'âge et le sexe ( $n = 11$ ). L'ASC moyenne de même que la  $C_{max}$  moyenne étaient environ 2,5 fois plus élevées chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique. La clairance plasmatique était diminuée de 28 % et le volume de distribution, de 31 %. On n'a noté aucune différence apparente dans la demi-vie d'élimination plasmatique chez les deux groupes.

Dans une étude menée chez 14 volontaires sains, l'administration conjointe de diclofénac à raison de 25 mg/jour et des gélules FLUVASTATINE SODIQUE à une dose de 40 mg/jour pendant 8 jours a provoqué une augmentation significative de l'ASC<sub>(0-9)</sub> et de la  $C_{max}$  de la fluvastatine après 8 jours (54 % et 77 %, respectivement). La  $C_{max}$  et l'ASC du diclofénac ont augmenté respectivement de 60 % et de 25 %, et la clairance, après administration par voie orale, a diminué de 16 % après 8 jours d'administration concomitante comparativement aux valeurs de départ.

La dyslipidémie est fréquente chez les patients ayant subi une transplantation et elle est principalement causée par le traitement aux médicaments immunosuppresseurs. À ce jour, l'expérience acquise sur l'utilisation de la fluvastatine en concomitance avec la cyclosporine repose sur : a) 3 études de pharmacocinétique (doses de fluvastatine de 20 et 40 mg); b)

17 études cliniques de petite à moyenne envergure et de courte et moyenne durée (doses de fluvastatine de 20 mg, 40 mg, et 40 mg 2 f.p.j.) chez des patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque; c) 1 grande étude prospective contrôlée par placebo chez 2102 transplantés rénaux et suivis durant 5 à 6 ans (doses de fluvastatine de 40 mg et 40 mg 2 f.p.j.). Au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 19 transplantés rénaux stables souffrant d'hypercholestérolémie auxquels on a administré de la cyclosporine A en association avec 20 mg de fluvastatine (gélules) par jour, l'ASC dans le cas de la fluvastatine était 1,9 fois plus élevée que chez des sujets témoins d'une autre étude ayant reçu la même dose de fluvastatine. La  $C_{max}$  a augmenté de 30 %, mais le  $t_{max}$  est demeuré inchangé. De même, au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de 19 transplantés rénaux stables recevant de la cyclosporine A en concomitance avec 80 mg par jour de fluvastatine à libération prolongée durant une semaine, l'ASC et la  $C_{max}$  étaient 2 fois plus élevées pour ce qui est de la fluvastatine lorsque comparées à des données historiques chez des groupes témoins traités avec le même régime thérapeutique de fluvastatine. Les données publiées indiquent que l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg de fluvastatine en concomitance avec la cyclosporine A ne modifie pas de façon significative les concentrations plasmatiques minimales de cyclosporine A. Il convient de surveiller étroitement les enzymes hépatiques de même que le taux de CPK et de procéder à une modification de la dose de fluvastatine, s'il y a lieu, chez les patients recevant en concomitance la cyclosporine A et la fluvastatine. Chez des transplantés cardiaques traités avec la fluvastatine à raison de 40 mg par jour en concomitance avec la cyclosporine A durant 4 semaines, l'ASC aux jours 1 et 28 de l'étude était respectivement 3,5 et 3,1 fois plus élevée pour ce qui est de la fluvastatine chez les patients versus le groupe contrôle composé de volontaires sains du même groupe d'âge. Durant les études cliniques menées à ce jour, aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations générales de fluvastatine et les effets adhésives musculosquelettiques, ou les marqueurs biochimiques de lésion musculosquelettique, ou la dégradation de la fonction rénale.

Les modes de biotransformation de la fluvastatine sont les suivants : a) hydroxylation du noyau indole aux positions 5- et 6-; b) N-désalkylation; c) bêta-oxydation. Les principaux constituants sanguins circulants sont la fluvastatine et l'acide N-désisopropyle propionique, métabolite inactif sur le plan pharmacologique. Les métabolites hydroxylés exercent une activité pharmacologique mais n'entrent pas dans la circulation générale. Les deux énantiomorphes de la fluvastatine sont métabolisés de la même manière et n'engendrent que de faibles différences en ce qui a trait à l'exposition générale de l'organisme.

## **Pharmacologie chez l'animal**

### **In vitro**

La fluvastatine sodique est un inhibiteur synthétique, hydrophile et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Les valeurs de la  $CI_{50}$  pour l'inhibition de la synthèse des stérols sont de 0,007  $\mu$ M dans les microsomes hépatiques du rat, de 0,03  $\mu$ M dans les cellules Fu5AH de l'hépatome du rat et de 0,05  $\mu$ M dans les cellules HepG2 de l'hépatome humain. La  $CI_{50}$  pour la stimulation de l'activité des récepteurs des LDL dans les cellules HepG2 est de 0,05  $\mu$ M.

### **In vivo**

L'administration de la fluvastatine sodique a fortement réduit les concentrations de cholestérol sérique chez les rats, les hamsters, les chiens et les singes rhésus, mettant en relief son important pouvoir hypolipémiant.

Chez les rats et les chiens, la réduction du cholestérol sérique a principalement découlé d'une baisse de la fraction VLDL+LDL déclenchée par des DE<sub>50</sub> respectives de 0,09 mg/kg et de 2 mg/kg. Chez les singes rhésus, la DE<sub>25</sub> pour la réduction du cholestérol sérique total a été évaluée à 24 mg/kg.

Chez les hamsters, dont le métabolisme des LDL représente le mieux le modèle humain, la fluvastatine sodique a engendré une augmentation de l'élimination catabolique des LDL grâce à un accroissement du nombre de récepteurs des LDL. Une dose de 6 mg/kg de fluvastatine sodique, chez le hamster, a abaissé à la fois le cholestérol VLDL et le C-LDL alors qu'elle a légèrement augmenté le C-HDL.

Chez les rats, une dose orale de fluvastatine sodique - correspondant à au moins 100 fois la DE<sub>50</sub> nécessaire pour inhiber la synthèse des stérols - n'a pas modifié les paramètres suivants : comportement manifeste, glycémie à jeun, activité œstrogénoïde lors d'un test vaginal, activité anti-inflammatoire et activité cardiovasculaire (à l'exception d'une légère baisse réversible de la tension artérielle). Chez des chiens anesthésiés, une dose 10 fois supérieure à la DE<sub>50</sub> nécessaire pour réduire le cholestérol VLDL et LDL n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque ni les réactions autonomes à la noradrénaline, à l'isoprotérénol ou à l'acétylcholine.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique et le métabolisme de la fluvastatine sodique dans l'organisme ont été étudiés chez la souris, le rat, le chien et le singe. Chez toutes les espèces, l'absorption du produit a été rapide et essentiellement complète. Les concentrations plasmatiques maximales étaient généralement atteintes en 0,5 à 3 heures après la dose.

La distribution de la fluvastatine sodique et de ses métabolites a été examinée chez les souris et les rats. Pour les deux espèces, c'est dans le foie qu'on a trouvé les concentrations les plus élevées, suivi des reins, du cœur et des surrénales où les taux étaient cependant beaucoup moins élevés.

La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à la fluvastatine par rapport à la lovastatine a été mesurée de 3 façons : indice de captage encéphalique, études d'irrigation encéphalique (chez le rat) et modèle in vitro composé d'une culture primaire de monocouches confluentes de cellules endothéliales de micro-vaisseaux encéphaliques de bovins. Dans ces 3 modèles expérimentaux, le coefficient de perméabilité s'est avéré nettement plus grand pour la lovastatine (0,011 cm/minute) que pour la fluvastatine sodique (0,00072 cm/minute).

Une importante extraction hépatique présystémique suivie d'une excrétion directe par la voie biliaire s'est produite dans le cas de la fluvastatine sodique. Les modes de biotransformation de la fluvastatine sont les suivants : a) hydroxylation du noyau indole aux positions 5- et 6-; b) N-



désalkylation; c) bêta-oxydation. L'excrétion rénale représentait moins de 8 % de la dose chez toutes les espèces sauf le lapin (environ 30 %).

## MICROBIOLOGIE

Sans objet

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

**Tableau 5 Études de toxicité portant sur l'administration de doses uniques de fluvastatine sodique**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
SOURIS	femelle	orale	2739
	mâle	orale	2175
	femelle	intrapéritonéale	140
	mâle	intrapéritonéale	118
RAT	femelle	orale	707
	mâle	orale	707
	femelle	intrapéritonéale	120
	mâle	intrapéritonéale	165
LAPIN	femelle et mâle	orale	506
	femelle et mâle	intrapéritonéale	50
HAMSTER	femelle	orale	886
	mâle	orale	1225

Les signes de toxicité étaient les suivants : activité locomotrice réduite, ataxie, perte du réflexe de redressement, déshydratation, hypothermie, ptosis, respiration superficielle, horripilation, selles molles ou diarrhée et démarche anormale.

### Toxicité subaiguë et chronique

La gamme des effets produits par la fluvastatine sodique chez la souris, le rat, le hamster, le chien et le singe, qui figure dans le tableau ci-dessous, ne doit pas surprendre compte tenu de l'importance des doses utilisées.

**Tableau 6 Études de toxicité portant sur l'administration de doses multiples de fluvastatine sodique**

ORGANES CIBLES OBSERVÉS DANS LES ÉTUDES SUR ANIMAUX					
Organe	Souris	Rat	Hamster	Chien	Singe
SNC	-	-	-	-	-
Foie	-	+	E	E	E
Estomac (non glandulaire)	+	+	-	SO	SO

ORGANES CIBLES OBSERVÉS DANS LES ÉTUDES SUR ANIMAUX					
Organe	Souris	Rat	Hamster	Chien	Singe
Vésicule biliaire	-	SO	CC	+	+
Cœur / muscles squelettiques <sup>¶</sup>	-	+	+	-	-
Yeux	-	-	-	+	-
Glande thyroïde	-	+	-	-	-
Testicules	-	-	+	-	-

- + = organe lésé d'une manière ou d'une autre par le médicament  
 - = aucun effet noté sur l'organe de ces espèces  
 SO = sans objet  
 E = hausse des enzymes hépatiques  
 CC = calculs cholestéroliques  
 ¶ = chez les animaux morts seulement

Le tableau suivant résume les modifications indésirables significatives observées au cours des études de toxicologie à long terme sur la fluvastatine sodique.

**Tableau 7 Manifestations indésirables significatives observées au cours des études de toxicité à long terme portant sur la fluvastatine sodique**

MODIFICATIONS INDÉSIRABLES SIGNIFICATIVES		
	Dose toxique minimale (mg/kg/j)	Dose sans effet (mg/kg/j)
<b>SOURIS</b> Hyperplasie / hyperkératose de la muqueuse gastrique non glandulaire	5	0,3
<b>RATS</b> Hyperplasie / hyperkératose de la muqueuse gastrique non glandulaire	0,25	0,03
Nécrose hépatocellulaire / cytomégalie	10	1
Dégénérescence du muscle cardiaque <sup>¶</sup> (femelles gravides de l'étude de segment III seulement)	6	2
Dégénérescence des muscles du squelette <sup>¶</sup>	50	nd
Tumeurs folliculaires de la thyroïde (mâles seulement)	18	9
Poids accru de la glande thyroïde (sans examen histopathologique)	9	6
<b>HAMSTERS</b> Gastrite ulcérate de la muqueuse non glandulaire <sup>¶</sup> (mâles seulement)	40	nd
Calculs cholestéroliques de la vésicule biliaire	5	nd
Lipidose périportale hépatique	5	nd
↑ ALAT / ASAT	20	5

<b>MODIFICATIONS INDÉSIRABLES SIGNIFICATIVES</b>		
	<b>Dose toxique minimale (mg/kg/j)</b>	<b>Dose sans effet (mg/kg/j)</b>
Dégénérescence du muscle cardiaque <sup>¶</sup>	40	nd
Dégénérescence des muscles du squelette <sup>¶</sup>	40	nd
Dégénérescence testiculaire	40	20
<b>CHIENS</b>		
Hyperplasie de la vésicule biliaire	8	1
Cataractes	16	8
Hémorragies focales <sup>¶</sup> dans le cœur, le diaphragme, les intestins, le mésentère et le médiastin	24	16
↑ ALAT / ASAT	24	16
<b>SINGES</b>		
Hyperplasie épithéliale de la vésicule biliaire	12	0.6
↑ ALAT / ASAT	108	60

nd = non déterminé

¶ = notées seulement chez les animaux morts

Chez les souris et les rats, l'hyperplasie ou l'hyperkératose provoquée par la fluvastatine était confinée à la muqueuse épithéliale du cardia. Ce phénomène ne s'est pas produit chez les autres espèces qui ne possèdent pas de cardia non glandulaire (chien, singe); il n'y avait pas non plus de signe de lésion hyperplasique de l'œsophage.

L'apparition de cataractes est un effet particulier au chien. La dose sans effet a été établie à 8 mg/kg/jour pour le chien, ce qui correspond à environ 88 fois l'ASC moyenne chez l'être humain après une dose de 40 mg.

Les signes d'hépatotoxicité chez le rat se caractérisaient par une élévation des enzymes sériques généralement associée au diagnostic histopathologique d'une modification hépatocellulaire. Ces modifications - signes classiques d'effets hépatotoxiques directs d'une substance xénobiotique - sont, chez le rat, fonction de la dose et du temps, et réversibles à l'arrêt du traitement.

Aux doses de 8 et de 36 mg/kg/jour administrées pendant 26 semaines, des modifications de la vésicule biliaire, caractérisées par de l'inflammation et une hyperplasie de la muqueuse, ont été constatées chez le chien. Toutefois, la dose de 8 mg/kg/jour administrée pendant 2 ans n'a pas provoqué de maladie apparente et la dose de 16 mg/kg/jour n'a engendré qu'une faible hypertrophie de la muqueuse de la vésicule biliaire. Chez les hamsters, des doses de 5 à 40 mg/kg/jour ont provoqué la formation, dans la vésicule biliaire, de calculs cholestéroliques, accompagnés d'une prolifération peu fréquente des canalicules biliaires. Chez les primates non humains, des signes minimes ou négligeables d'hyperplasie épithéliale de la vésicule biliaire sont apparus après l'administration, pendant 26 semaines, de fluvastatine sodique à des doses de 12 mg/kg/jour et plus. Le médicament est excrété en grande partie dans la bile dont environ 30 %

sous forme inchangée. Ce facteur peut expliquer les modifications apparues lors des études chez l'animal; l'être humain ne semble pas excréter le médicament sous sa forme inchangée.

On a noté des hémorragies focales dans la vésicule biliaire, le cœur, le diaphragme, le pancréas, les intestins, le mésentère et le médiastin. Ces lésions étaient probablement liées au traumatisme subi par le lit vasculaire et étaient considérées comme une manifestation de toxicité générale chez des animaux affaiblis plutôt qu'un effet primaire de l'exposition à la fluvastatine. Il ne s'est pas produit d'hémorragies au cerveau ni dans les tissus nerveux des chiens traités par la fluvastatine sodique.

L'incidence accrue de néoplasme des cellules folliculaires chez les rats mâles concorde avec les résultats des études préalables faites sur d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase relativement aux effets particuliers à l'espèce.

On n'a pas constaté de lésion du SNC chez aucune des espèces (souris, rat ou chien) traitées pendant 2 ans par FLUVASTATINE SODIQUE. Cependant, des lésions vasculaires du SNC, caractérisées par des hémorragies et de l'œdème périvasculaires, ainsi qu'une infiltration des espaces périvasculaires par des cellules mononucléaires, ont été observées chez les chiens traités par d'autres médicaments de la même classe thérapeutique.

### **Cancérogénicité et mutagénicité**

Une étude de 2 ans a été menée chez des rats auxquels on a administré des doses de 6, 9, puis (au bout de un an) de 18 à 24 mg/kg/jour afin de déterminer précisément la dose maximale tolérée (établie à 9 mg/kg/jour). Ces doses représentent des concentrations plasmatiques du médicament d'environ 9, 13 et 26 à 35 fois la concentration plasmatique moyenne chez l'être humain après une dose orale de 40 mg. Une incidence accrue de papillomes squameux du cardia, ainsi qu'un cas de carcinome du cardia, à la dose de 24 mg/kg/jour, ont été considérés davantage comme la résultante de l'hyperplasie prolongée, provoquée par l'exposition directe à la fluvastatine sodique, que comme un effet (génétoxique) général du médicament. De plus, on a observé une plus grande incidence d'adénomes et de carcinomes folliculaires de la thyroïde chez les mâles traités par des doses de 18 à 24 mg/kg/jour. La plus forte incidence de ces néoplasmes chez les rats mâles semble concorder avec les constatations préalables faites sur d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase relativement aux effets particuliers à l'espèce. On n'a pas constaté d'adénome ni de carcinome hépatique, contrairement à ce qu'on a observé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

L'étude de cancérogénicité menée sur des souris traitées par des doses de 0,3, 15 et 30 mg/kg/jour a révélé que, comme dans le cas des rats, une augmentation statistiquement significative des papillomes squameux du cardia apparaît chez les mâles et les femelles, à la dose de 30 mg/kg/jour, et chez les femelles, à la dose de 15 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à des taux plasmatiques d'environ 0,2, 10 et 30 fois la concentration plasmatique moyenne chez l'être humain après une dose orale de 40 mg. Comme dans le cas de l'étude de cancérogénicité effectuée chez le rat, on en a conclu que l'incidence accrue de ces papillomes découlait plus de l'hyperplasie prolongée attribuable à l'exposition directe à la fluvastatine sodique qu'à un effet (génétoxique) spécifique du médicament.

On a refait l'étude de cancérogénicité chez les souris, utilisant cette fois des doses orales de 50, 150 et 350 mg/kg/jour. On a observé une diminution du gain pondéral à toutes les doses, et un taux excessif de mortalité à la plus forte dose a confirmé que la dose maximale tolérée est inférieure à 150 mg/kg/jour chez la souris. Aucun signe de néoplasie accru n'est apparu à ces doses.

On n'a noté aucun signe de mutagénicité in vitro lors des analyses suivantes faites avec ou sans activation métabolique par le foie du rat : test de mutagenèse sur souches mutantes de Salmonella typhimurium ou d'Escherichia coli, analyse de la transformation maligne dans les cellules BALB/3T3, synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes primaires de rat, recherche d'aberrations chromosomiques dans les cellules V79 de hamster chinois, test à l'HGPRT sur les cellules V79 de hamster chinois. De plus, aucun signe de mutagénicité in vivo n'a été constaté lors des tests du micronoyau chez le rat et la souris.

### **Tératologie et reproduction**

Dans une étude sur des rats traités par des doses de 0,6, 2 et 6 mg/kg/jour (femelles) et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour (mâles) de fluvastatine sodique, on n'a noté aucun effet indésirable sur la fertilité ou la capacité de reproduction à ces divers paliers posologiques. Dans une étude sur des rates, l'administration de doses de 12 et de 24 mg/kg/jour pendant le dernier tiers de la gestation a provoqué une mortalité maternelle peu avant la parturition ou au moment de celle-ci, ainsi qu'en post-partum. De plus, une létalité fœtale et néonatale a été constatée. Aucun effet sur la mère ou le fœtus ne s'est produit à la faible dose de 2 mg/kg/jour. Une deuxième étude aux doses de 2, 6, 12 et 24 mg/kg/jour a confirmé les observations de la première étude.

## RÉFÉRENCES

### Préclinique

1. Hockwin O, Evans M, Roberts SA, Stoll RE. Post-mortem biochemistry of beagle dog lenses after treatment with fluvastatin for 2 years at different dose levels. *Lens and Eye Tox Res* 1990; 7(3-4) : 563-575.
2. Kathawala FG. HMG-CoA reductase inhibitors: an exciting development in the treatment of hyperlipoproteinemia. *Medicinal Res Rev* 1991; 11(2) : 121-146.
3. Tse FLS, Smith HT, Ballard FH et al. Disposition of fluvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in mouse, rat, dog, and monkey. *Biopharm and Drug Disp* 1990; 11 : 519-531.

### Clinique

1. Bell LP, Hunninghake DB, Pharmacology and clinical use of HMG-CoA reductase inhibitors. *J of Cardiol* 1989; 15(10) : 25-31.
2. Folkers K, Langsjoen P et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(22) : 8931-893.
3. Frick HM, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of Treatment, Changes in Risk Factors, and Incidence of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 1987; 317(20) : 1237-45.
4. Garnett WR, Venitz J, Wilkens R et al. Double-blind evaluation to determine the influence of fluvastatin administration on the pharmacokinetics of oral digoxin in a patient population chronically receiving digoxin. *AAPS* 1991; 8(10) : S63.
5. Herd JA, Ballantyne CM et al. Effects of Fluvastatin on Coronary Atherosclerosis in Patients with Mild to Moderate Cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80 : 278-286.
6. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. *JAMA* 1984; 251(3) : 365-374.
7. Yuan J, Tsai MY, Heglands J et al. Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the distribution and composition of low density lipoprotein subspecies in humans. *Atherosclerosis* 1991; 87 : 147-157.
8. Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DM. Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr* 1988; 113 : 387-392.

9. Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis Suppl. I* 1989;9 : I-145 - I-151.
10. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Liccioli L et al. Evidence of plasma CoQ<sub>10</sub> lowering effect by HMG CoA reductase inhibitor: Double-blind placebo control study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33 : 226-229.
11. Scanu AM. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor. *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1 : 294-299.
12. Ghidini A et al. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. *Lancet* 1992; 339 : 1417-17.
13. Illingsworth DR. How effective is drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia? *Am J Cardiol* 1993; 72 : 54D-58D.

#### **Interactions médicamenteuses**

14. Åberg J et al. Effects of erythromycin on plasma fluvastatin levels: A pharmacokinetic study. *Atherosclerosis*. 1997; 134: 118A
15. Bertz RJ and Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 210-258.
16. Christians U. et al. Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients: Are the Statins Mechanistically Similar? *Pharmacol Ther*. 1998; 80 (1): 1-34.
17. Fischer V. et al. The 3-Hydroxy-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor Fluvastatin: Effect on Human Cytochrome P-450 and Implications for Metabolic Drug Interactions. 1999; 27 (3): 410-416.
18. Herman RJ. Drug Interactions and the Statins. *CMAJ* 1999; 161 (10): 1281-6.
19. Li PKT et al. The Interaction of fluvastatin and cyclosporine A in renal transplant patients. *Int. J. Clin. Pharm. Ther*. 1995; 33(4): 246-248.
20. Shapiro LE, Sheir NH. Drug-Drug Interactions: How scared should we be? *CMAJ* 1999; 161 (10): 1266-7.
21. Transon C, Leeman T, et al. In vivo inhibition profile of cytochrome P450TB (CYP 2C9) by (±) - fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 412-417.
22. Transon C. et al. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP 2C9), CYP 2D6 and CYP 3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209-215.

23. Holdaas H, Hartmann A, Stenstrom J, Dahl KJ, Borge M, Pfister P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Am J Cardiol* 1995;76:102A-106A.
24. Li PKT, Mak TWL, Chan TH, Wang A, Lam CWK, Lai KN. Effect of fluvastatin on lipoprotein profiles in treating renal transplant recipients with dyslipoproteinemia. *Transplantation* 1995;60:652-656.
25. Ghods AJ, Milanian I, Arghani H, Ghadiri G. The efficacy and safety of fluvastatin in hypercholesterolemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27(5):2579-80.
26. Austen JL, Shrifin FA, Bartucci MR, Knauss TC, Schulak JA, Hricik DE. Effects of fluvastatin on hyperlipidemia after renal transplantation. *Ann Pharmacother* 1996;30:1386-1389.
27. Goldberg RB, Roth D. Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation*. 1996;62:1559-1564.
28. Holdaas H, Hartmann A, Stenstrom J, Nordal K, Berg K, Fauchald P. Fluvastatin lowers lipids safely in patients treated with cyclosporine Neoral. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:A296.
29. Hadjigavriel M, Kyriakides G. Fluvastatin in renal transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:3050.
30. Lal SM, Gupta N, Georgiev O, Ross G. Lipid-lowering effects of fluvastatin in renal transplant patients. A clinical observation. *Int J Artif Organs* 1997;20:18-21.
31. Locsey L, Asztalos L, Kincses Z, Balazs G. Fluvastatin (LESCOL<sup>MD</sup>) treatment of hyperlipidaemia in patients with renal transplants. *Int Urol Nephrol* 1997;29:95-106.
32. Földes K, Maklary E, Vargha P, Janssen J, Jaray J, Perner F, Gero L. Effect of diet and fluvastatin treatment on the serum lipid profile of kidney transplant, diabetic recipients: a 1 year follow up. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):S65-S68.
33. Melchor JL, Gracida C. Treatment of hypercholesterolemia with fluvastatin in kidney. *Transplant Proc* 1998;30:2054.
34. Schrama YC, Hene RJ, de Jonge N, Joles JA, van Rijn HJM, Bar DR, et al. Efficacy and muscle safety of fluvastatin in cyclosporin-treated cardiac and renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1175-1181.
35. Martinez-Castelao A, Grinyo JM, Fiol C, et al. Fluvastatin and low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic renal transplant patients. *Kidney Int* 1999;56:S231-S234.



36. Akiyama T, Ishii T, Imanishi M, et al. Efficacy and safety of treatment with low-dose fluvastatin in hypercholesterolemic renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:2115-18.
37. Park J, Siekmeier R, Lattke P et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J. Cardiovasc Pharmacol Ther.* 6: 351-361, 2001.
38. Türk S, Yildiz A, Tükek T, et al. The effect of fluvastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients: a prospective, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2001;32:713-16.
39. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001;60:1990-97.
40. Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, et al. Effects of fluvastatin on homocysteine and serum lipids in kidney allograft recipients. *Ann Transplant* 2002;7:52-54.
41. Kosch M, Barenbrock M, Suwelack B, et al. Effect of a 3-year therapy with the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-inhibitor fluvastatin on endothelial function and distensibility of large arteries in hypercholesterolemic renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1088-96.
42. O'Rourke B, Barbir M, Mitchell AG, Yacoub MH, Banner NR. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Int J Cardiol* 2004; 94: 235-40.
43. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024.
44. Monographie du Produit – LESCOL XL<sup>®</sup> (fluvastatine sodique) 80 mg. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Date de Révision: 26 Août 2016. Numéro de Soumission: 195234

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SANDOZ FLUVASTATIN XL

Comprimés à libération prolongée de fluvastatine sodique

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SANDOZ FLUVASTATIN XL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SANDOZ FLUVASTATIN XL. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### A quoi sert ce médicament?

SANDOZ FLUVASTATIN XL doit servir de traitement d'appoint à la diète que vous a prescrite votre médecin pour le traitement prolongé de l'élévation des taux de cholestérol et des acides gras. Ils ne doivent pas la remplacer. Votre médecin peut également vous recommander, suivant votre état, des exercices physiques, la régularisation de votre poids et d'autres mesures pertinentes.

SANDOZ FLUVASTATIN XL peut être prescrits à l'enfant âgé d'au moins 10 ans. Votre médecin vous conseillera au sujet de la diète qui convient à votre enfant.

##### Comment agit-il?

SANDOZ FLUVASTATIN XL abaisse le taux de cholestérol dans le sang, particulièrement le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL). Ils réduisent la production de cholestérol par le foie et provoquent certains changements dans le transport et la distribution du cholestérol dans le sang et les tissus.

##### Quand ne doit-on pas l'utiliser?

Ne prenez pas SANDOZ FLUVASTATIN XL :

- si vous présentez une hypersensibilité (allergie) à la fluvastatine ou à tout autre ingrédient de SANDOZ FLUVASTATIN XL;
- si vous souffrez d'une maladie évolutive du foie, ou d'élévations persistantes ou inexplicables des taux de transaminases (valeurs de la fonction hépatique);
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.
- L'emploi de fluvastatine sodique n'a pas été étudié chez l'enfant ayant moins de 9 ans.

Si l'une de ces restrictions s'applique à vous, **veuillez en informer votre médecin et ne pas prendre SANDOZ FLUVASTATIN XL.**

##### Quel est l'ingrédient médicinal?

fluvastatine sodique.

##### Quels sont les ingrédients non médicinaux?

Les comprimés à libération prolongée de SANDOZ

FLUVASTATIN XL contiennent : bicarbonate de potassium, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (C.I. # 77891), hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer jaune (C.I.# 77492), polyéthylèneglycol 8000, povidone et stéarate de magnésium.

##### Sous quelle forme est-il offert?

Comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL à libération prolongée à 80 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Grossesse

SANDOZ FLUVASTATIN XL ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse. Le cholestérol est essentiel au développement du bébé. Les médicaments destinés à réduire le taux de cholestérol peuvent être nocifs pour le bébé. Si vous tombez enceinte durant l'utilisation de SANDOZ FLUVASTATIN XL, cessez immédiatement de prendre votre médicament et consultez votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SANDOZ FLUVASTATIN XL si :

- vous souffrez d'un trouble de la glande thyroïde;
- vous prenez régulièrement *au moins 3* consommations d'alcool par jour;
- vous prenez tout autre médicament destiné à réduire votre taux de cholestérol, tel que des fibrates (gemfibrozil, fénofibrate, bezafibrate), de la niacine ou de l'ézétimibe;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits vendus sur ordonnance, des produits en vente libre et des produits naturels, et en particulier, des corticostéroïdes, de la cyclosporine (NEORAL<sup>MD</sup>), des fibrates (p. ex., du gemfibrozil [LOPID®]), des anticoagulants par voie orale (comme la warfarine [COUMADIN®]), de la phénytoïne, des hypoglycémisants oraux, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'érythromycine, de la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes, de la néfazodone (SERZONE®) et des colchicines, car il existe un risque d'interactions médicamenteuses avec ces produits;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires;
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) tel que l'atorvastatine (LIPITOR®), la fluvastatine (SANDOZ FLUVASTATIN XL), la lovastatine (MEVACOR®), la pravastatine (PRAVACOL®), la rosuvastatine (CRESTOR®) ou la simvastatine (ZOCOR®) et si vous avez souffert d'allergie ou d'intolérance à l'un de ces médicaments;
- vous avez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexplicables, car il pourrait s'agir des premiers signes d'une éventuelle dégradation sévère des muscles;
- vous souffrez de troubles du rein;
- vous souffrez de troubles du foie : des tests de la fonction hépatique seront normalement effectués avant le début du traitement avec SANDOZ FLUVASTATIN XL, lors d'augmentation de la dose et à divers intervalles durant le

- traitement afin de vérifier la présence d'effets indésirables;
- vous souffrez de troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves comme un diabète décompensé et un faible taux de potassium;

Une légère élévation du taux de sucre dans le sang peut se produire lorsque vous prenez SANDOZ FLUVASTATIN XL. Veuillez vous entretenir avec le médecin de votre risque de développer le diabète.

- vous avez subi une intervention chirurgicale ou une lésion des tissus;
- vous faites beaucoup d'exercice physique;
- vous souffrez d'une grave infection;
- vous faites de la très basse pression (les signes peuvent comprendre des étourdissements ou une sensation de tête légère);
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive;
- vous souffrez de convulsions non maîtrisées.
- si vous avez plus de 70 ans, votre médecin pourrait vérifier si vous présentez des facteurs de risque de maladies musculaires. Pour ce faire, il devra peut-être procéder à des analyses sanguines bien précises
- Il n'existe aucune donnée sur la sûreté du traitement de longue durée par SANDOZ FLUVASTATIN XL pour la maturation physique, intellectuelle et sexuelle de l'enfant.

Votre médecin fera le suivi de votre progression avec SANDOZ FLUVASTATIN XL et pourrait occasionnellement faire des tests pour s'assurer de votre santé et de votre sécurité.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

### Les médicaments susceptibles d'interagir avec SANDOZ FLUVASTATIN XL comprennent :

- Corticostéroïdes
- Cholestyramine
- Gemfibrozil, fénofibrate, bezafibrate et niacine
- Cimétidine, ranitidine et oméprazole
- Digoxine
- Rifampicine
- Warfarine et autres anticoagulants coumariniques
- Phénytoïne
- Fluconazole
- Hypoglycémiant oraux (p. ex., tolbutamide, chlorpropamide, glyburide)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Néfazodone
- Alcool
- Spironolactone
- Amlodipine
- Cyclosporine

Si une maladie se manifeste pendant la prise de SANDOZ FLUVASTATIN XL ou si vous avez commencé à prendre un nouveau médicament vendu ou non sur ordonnance, informez-en votre médecin. Si vous avez besoin de soins médicaux pour toute autre raison que l'hypercholestérolémie, signalez au

médecin traitant que vous prenez SANDOZ FLUVASTATIN XL.

Aucune étude n'a porté précisément sur les interactions entre SANDOZ FLUVASTATIN XL et d'autres médicaments qui pourraient survenir chez l'adolescent et l'enfant.

## MODE D'EMPLOI

**Utilisez ce produit tel qu'il vous a été prescrit. Ne modifiez pas la posologie à moins d'indication contraire du médecin. Consultez votre médecin avant de cesser de prendre ce médicament, car l'arrêt du traitement peut provoquer une hausse des substances grasses sanguines.**

### Dose habituelle (patient âgé d'au moins 10 ans) :

- Si votre médecin vous recommande de prendre 1 seule dose de SANDOZ FLUVASTATIN XL vous pouvez prendre votre dose à n'importe quel moment de la journée. Si votre médecin vous recommande de prendre des doses fractionnées (2 fois par jour), prenez une dose le matin et une dose le soir.
- SANDOZ FLUVASTATIN XL peut être administré avec ou sans nourriture, mais toujours de la même façon (avec *OU* sans nourriture). Avalez SANDOZ FLUVASTATIN XL en entier avec un verre d'eau.
- Ne modifiez pas la dose que vous prenez à moins qu'un médecin vous indique de le faire.
- Le médecin surveillera votre état de santé et vérifiera les résultats des épreuves sanguines à intervalles réguliers. Il importe que les examens soient faits aux dates prévues; veuillez donc respecter les rendez-vous qu'on vous a fixés.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale importante ou si vous avez été victime d'un traumatisme grave, informez-en votre médecin.

### Surdosage :

Si vous prenez une surdose de SANDOZ FLUVASTATIN XL, communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus près.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre SANDOZ FLUVASTATIN XL, prenez-en une dose dès que vous constatez votre oubli.

## COMMENT TRAITER LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients traités par SANDOZ FLUVASTATIN XL peuvent éprouver des effets secondaires; ces effets secondaires ne se manifestent pas chez tous les patients.

D'autres effets secondaires peuvent se manifester à l'occasion, mais il n'est habituellement pas nécessaire d'interrompre le traitement. Ils surviennent de façon sporadique en cours de traitement sans présenter de danger particulier. Vous devez toutefois les signaler à votre médecin sans tarder s'ils deviennent persistants ou gênants. Ces effets secondaires incluent :

- douleur abdominale ou indigestion;
- constipation;
- diarrhée;
- nausées;
- maux de tête;
- valeurs anormales aux tests servant à mesurer le fonctionnement des muscles et du foie;
- grippe;
- infections;
- altération de la mémoire, confusion ou pertes de mémoire;
- insomnie;
- étourdissements.

Effets secondaires pouvant être associés à certaines statines : insuffisance hépatique (symptômes tels que nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement des yeux ou de la peau, confusion, euphorie ou dépression, ralentissement des fonctions mentales, troubles de l'élocution, troubles du sommeil, tremblements, propension aux ecchymoses [bleus] ou aux saignements), troubles respiratoires, y compris la toux persistante et/ou l'essoufflement, fièvre, dépression, dysfonction érectile et troubles du sommeil, y compris l'insomnie et les cauchemars.

Si un de ces effets devient grave ou incommodant, dites-le à votre médecin.

SANDOZ FLUVASTATIN XL peut causer des anomalies des résultats des tests sanguins. Votre médecin décidera quand procéder aux tests sanguins et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire		√	
	Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	paupières ou des lèvres			
Très rare	Urines brunâtres ou décolorées		√	
	Faiblesse généralisée, particulièrement si vous ne vous sentez pas bien (fièvre ou fatigue)		√	
	Myosite (inflammation musculaire), rhabdomyolyse (maladie provoquant la décomposition des muscles)		√	
	Fatigue inhabituelle ou fièvre, coloration jaune de la peau et des yeux, urines de couleur foncée (hépatite)			√
	Douleurs abdominales sévères (dues à l'inflammation du pancréas)		√	
	Enflure de la peau, éruption cutanée, urticaire, étourdissements, sensibilité à la lumière (signes de réaction allergique grave)			√
	Difficulté à respirer, enflure des lèvres, de la gorge, de la bouche, de la langue ou du visage (signes de réaction allergique grave)			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inconnu	Élévation du taux de sucre sanguin : mictions fréquentes, soif et faim.	√		
	Douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables	√		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SANDOZ FLUVASTATIN XL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Comprimés SANDOZ FLUVASTATIN XL : Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

**Conservez tout médicament hors de la portée des enfants.**

**Ce médicament vous a été prescrit pour soigner l'affection particulière dont vous souffrez et est réservé à votre usage. Ne laissez personne d'autre s'en servir.**

N'utilisez pas des médicaments passé la date de péremption. Jetez-les de façon sécuritaire, hors de la portée des enfants ou apportez-les à votre pharmacien qui les jettera pour vous.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- En ligne <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

**Si vous désirez de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.sandoz.com>

ou en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au: 1-800-361-3062

ou par écrit au:  
110 rue de Lauzon  
Boucherville QC  
J4B 1E6

Ou par e-mail au:  
[medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Sandoz Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 20 Septembre 2019