

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,  
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, ANSØGERE, INDEHAVERE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE**

| <b><u>Medlemsstat</u></b> | <b><u>Indehaver af<br/>markedsføringstilladelse</u></b>                  | <b><u>Særnavn</u></b>                              | <b><u>Styrke</u></b> | <b><u>Lægemiddelform</u></b> | <b><u>Indgivelsesvej</u></b> |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| Østrig                    | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Østrig        | Lescol 20 mg - Kapseln                             | 20 mg                | Kapsel, hård                 | Oral anvendelse              |
| Østrig                    | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Østrig        | Lescol 40 mg - Kapseln                             | 40 mg                | Kapsel, hård                 | Oral anvendelse              |
| Østrig                    | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Østrig        | Fluvastatin "Novartis" 20 mg-<br>Kapseln           | 20 mg                | Kapsel, hård                 | Oral anvendelse              |
| Østrig                    | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Østrig        | Fluvastatin "Novartis" 40 mg-<br>Kapseln           | 40 mg                | Kapsel, hård                 | Oral anvendelse              |
| Østrig                    | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Østrig        | Lescol MR 80 mg – Filmdabletten                    | 80 mg                | Filmovertrukket dablet       | Oral anvendelse              |
| Østrig                    | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Østrig        | Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg<br>– Filmdabletten | 80 mg                | Filmovertrukket dablet       | Oral anvendelse              |
| Belgien                   | Novartis Pharma N.V.<br>Medialaan, 40 bus 1<br>1800 Vilvoorde<br>Belgien | Lescol 20 mg, hard capsules                        | 20 mg                | Kapsel, hård                 | Oral anvendelse              |
| Belgien                   | Novartis Pharma N.V.<br>Medialaan, 40 bus 1<br>1800 Vilvoorde<br>Belgien | Lescol 40, hard capsules                           | 40 mg                | Kapsel, hård                 | Oral anvendelse              |

|                        |                                                                                              |                                            |       |                        |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|------------------------|-----------------|
| Belgien                | Novartis Pharma N.V.<br>Medialaan, 40 bus 1<br>1800 Vilvoorde<br>Belgien                     | Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet | 80 mg | Depottablet            | Oral anvendelse |
| Bulgarien              | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nuremberg<br>Tyskland                        | Lescol caps. 40 mg                         | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Bulgarien              | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nuremberg<br>Tyskland                        | Lescol XL prolonged release tablet 80 mg   | 80 mg | Depottablet            | Oral anvendelse |
| Cypern                 | Demetriades & Papaellinas Ltd.<br>Kasou 21, 1086 Nicosia<br>Cypern                           | Lescol Capsule, 20 mg                      | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Cypern                 | Demetriades & Papaellinas Ltd.<br>Kasou 21, 1086 Nicosia<br>Cypern                           | Lescol Capsule, 40 mg                      | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Cypern                 | Demetriades & Papaellinas Ltd.<br>Kasou 21, 1086 Nicosia<br>Cypern                           | Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg   | 80 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Den Tjekkiske republik | Novartis, s.r.o.<br>Na Pankráci 1724/129<br>140 00 Praha 4 – Nusle<br>Den Tjekkiske republik | Lescol 20 mg                               | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Den Tjekkiske republik | Novartis, s.r.o.<br>Na Pankráci 1724/129<br>140 00 Praha 4 – Nusle<br>Den Tjekkiske republik | Lescol 40 mg                               | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Den Tjekkiske republik | Novartis, s.r.o.<br>Na Pankráci 1724/129<br>140 00 Praha 4 – Nusle<br>Den Tjekkiske republik | Lescol XL                                  | 80 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Danmark                | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø                                 | Lescol                                     | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |

|          |                                                                                               |                    |       |              |                 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------------|-----------------|
|          | Danmark                                                                                       |                    |       |              |                 |
| Danmark  | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Danmark                       | Lescol             | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Danmark  | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 Kopenhagen Ø<br>Danmark                      | Lescol Depot       | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Estland  | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland                      | Lescol 40 mg       | 40 mg | Kapsel       | Oral anvendelse |
| Estland  | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland                      | Lescol XL          | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Finland  | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finland                       | Lescol 20 mg       | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Finland  | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finland                       | Lescol 40 mg       | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Finland  | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finland                       | Lescol Depot 80 mg | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Frankrig | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil Malmaison Cédex<br>Frankrig | LESCOL 20 mg       | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Frankrig | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil Malmaison Cédex             | LESCOL 40 mg       | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |

|          |                                                                                               |                             |       |                                                     |                 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------------------------------|-----------------|
|          | Frankrig                                                                                      |                             |       |                                                     |                 |
| Frankrig | Pierre FABRE MEDICAMENT<br>45, place Abel Gance<br>92100 Boulogne<br>Frankrig                 | Fractal 20 mg               | 20 mg | Kapsel, hård                                        | Oral anvendelse |
| Frankrig | Pierre FABRE MEDICAMENT<br>45, place Abel Gance<br>92100 Boulogne<br>Frankrig                 | Fractal 40 mg               | 40 mg | Kapsel, hård                                        | Oral anvendelse |
| Frankrig | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil Malmaison Cédex<br>Frankrig | Lescol LP 80 mg             | 80 mg | Filmovertrukket tablet med<br>modificeret udløsning | Oral anvendelse |
| Frankrig | Pierre FABRE MEDICAMENT<br>45, place Abel Gance<br>92100 Boulogne<br>Frankrig                 | Fractal LP 80 mg            | 80 mg | Filmovertrukket tablet med<br>modificeret udløsning | Oral anvendelse |
| Tyskland | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Tyskland                          | Locol 20 mg Hartkapsel      | 20 mg | Kapsel, hård                                        | Oral anvendelse |
| Tyskland | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Tyskland                          | Locol 40 mg Hartkapsel      | 40 mg | Kapsel, hård                                        | Oral anvendelse |
| Tyskland | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Tyskland                          | Cranoc 20 mg Hartkapsel     | 20 mg | Kapsel, hård                                        | Oral anvendelse |
| Tyskland | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Tyskland                          | Cranoc 40 mg Hartkapsel     | 40 mg | Kapsel, hård                                        | Oral anvendelse |
| Tyskland | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg                                      | Locol 80 mg Retardtabletten | 80 mg | Depottablet                                         | Oral anvendelse |

|            |                                                                                                                 |                                                          |       |              |                 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
|            | Tyskland                                                                                                        |                                                          |       |              |                 |
| Tyskland   | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Tyskland                                            | Cranoc 80 mg<br>Retardtabletten                          | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Tyskland   | Grünwalder Gesundheitsproducte<br>GmbH<br>Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz<br>Tyskland                          | Fluvastatin-Novartis 80 mg                               | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Grækenland | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km),<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>Grækenland | Lescol <sup>®</sup> Capsule, hard 20 mg                  | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Grækenland | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km),<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>Grækenland | Lescol <sup>®</sup> Capsule, hard 40 mg                  | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Grækenland | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km),<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>Grækenland | Lescol <sup>®</sup> XL Prolonged-release<br>tablet 80 mg | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Ungarn     | Novartis Hungária Kft. Pharma<br>Bartók Béla út 43-47, 5th Floor<br>1114 Budapest<br>Ungarn                     | Lescol 40 mg hard caps                                   | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Ungarn     | Novartis Hungária Kft. Pharma<br>Bartók Béla út 43-47, 5th Floor<br>1114 Budapest<br>Ungarn                     | Lescol XL 80 mg retard tablet                            | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Island     | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Danmark                                         | Lescol 20 mg hard caps                                   | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |

|         |                                                                                                                            |                                              |       |              |                 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
| Island  | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Danmark                                                    | Lescol 40 mg hard caps                       | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Island  | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Danmark                                                    | Lescol Depot 80 mg                           | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Irland  | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | Lescol 20 mg Capsules                        | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Irland  | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | Lescol 40 mg Capsules                        | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Irland  | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | Lescol XL 80 mg prolonged<br>release tablets | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Italien | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Boccioni, 1<br>21040 Origgio (VA)<br>Italien                                                | Lescol                                       | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Boccioni, 1<br>21040 Origgio (VA),<br>Italien                                               | Lescol                                       | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | ITALFARMACO S.p.A.<br>Viale Fulvio Testi, 330                                                                              | Lipaxan                                      | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |

|         |                                                                             |                                            |       |              |                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
|         | 20126 Milano<br>Italien                                                     |                                            |       |              |                 |
| Italien | ITALFARMACO S.p.A.<br>Viale Fulvio Testi, 330<br>20126 Milano<br>Italien    | Lipaxan                                    | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | UCB PHARMA S.p.A<br>Via Gadames, 57<br>20151 Milano<br>Italien              | Primesin                                   | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | UCB PHARMA S.p.A<br>Via Gadames, 57<br>20151 Milano<br>Italien              | Primesin                                   | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | SANDOZ S.p.A<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio / VA<br>Italien | FLUVASTATINA Sandoz                        | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | SANDOZ S.p.A<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio / VA<br>Italien | FLUVASTATINA Sandoz 40 mg<br>hard capsules | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Italien | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Boccioni,1<br>21040 Origgio (VA)<br>Italien  | Lescol 80 mg                               | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Italien | ITALFARMACO S.p.A.<br>Viale Fulvio Testi, 330<br>20126 Milano<br>Italien    | Lipaxan 80 mg                              | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Italien | UCB PHARMA S.p.A<br>Via Gadames, 57<br>20151 Milano<br>Italien              | Primesin 80 mg                             | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Letland | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10                                  | Lescol XL 80 mg                            | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |

|            |                                                                                                                            |                           |       |                        |                 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|------------------------|-----------------|
|            | FIN-02130 Espoo<br>Finland                                                                                                 |                           |       |                        |                 |
| Litauen    | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finland                                                   | Lescol XL                 | 80 mg | Depottablet            | Oral anvendelse |
| Luxembourg | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                                                     | Locol 20 mg hard caps     | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Luxembourg | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                                                     | Locol 40 mg hard caps     | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Luxembourg | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                                                     | Locol 80 mg Retard tablet | 80 mg | Depottablet            | Oral anvendelse |
| Malta      | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | Lescol                    | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Malta      | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | Lescol                    | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Malta      | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | Lescol XL                 | 80 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |

|         |                                                                         |                        |       |                        |                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|------------------------|-----------------|
| Norge   | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo<br>Norge           | LESCOL                 | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Norge   | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo<br>Norge           | LESCOL                 | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Norge   | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo<br>Norge           | LESCOL DEPOT 80 mg     | 80 mg | Depottablet            | Oral anvendelse |
| Holland | Novartis Pharma B.V.<br>P.O. Box 241<br>6800 LZ Arnhem<br>Holland       | Lescol 20 mg, capsules | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Holland | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>6824 DP Arnhem<br>Holland      | Lescol 40 mg, capsules | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Holland | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>6824 DP Arnhem<br>Holland      | Lescol XL 80, tablet   | 80 mg | Filmovertrukket tablet | Oral anvendelse |
| Polen   | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D- 90429 Nürnberg<br>Tyskland | Lescol                 | 20 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Polen   | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland  | Lescol                 | 40 mg | Kapsel, hård           | Oral anvendelse |
| Polen   | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland  | Lescol XL              | 80 mg | Depottablet            | Oral anvendelse |

|          |                                                                                                                                             |            |       |              |                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|--------------|-----------------|
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edif. 8<br>Quinta de Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal      | Lescol     | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edif. 8<br>Quinta de Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal      | Lescol     | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Portugal | Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>À Av. da Siderurgia Nacional –<br>4745-457 S. Mamede do Coronado<br>Portugal                     | Cardiol 20 | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Portugal | Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>À Av. da Siderurgia Nacional –<br>4745-457 S. Mamede do Coronado<br>Portugal                     | Cardiol 40 | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Portugal | Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>Rua do Centro empresarial, Edif. 8<br>Quinta da Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Canef      | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Portugal | Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>Rua do Centro empresarial, Edif. 8<br>Quinta da Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Canef      | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.                                                                                                | Lescol XL  | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |

|           |                                                                                                                                                |                 |       |              |                 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|--------------|-----------------|
|           | Rua do Centro Empresarial, Edif. 8<br>Quinta de Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal                                                         |                 |       |              |                 |
| Portugal  | Bialport – Produtos Farmacêuticos,<br>S.A.<br>À Av. da Siderurgia Nacional –<br>4745-457 S. Mamede do Coronado<br>Portugal                     | Cardiol XL      | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Portugal  | Laboratório Normal - Produtos<br>Farmacêuticos, S.A.<br>Rua do Centro empresarial, Edif. 8<br>Quinta da Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Canef 80 mg     | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Rumænien  | NOVARTIS PHARMA GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                                                                         | LESCOL 20 mg    | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Rumænien  | NOVARTIS PHARMA GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                                                                         | LESCOL 40 mg    | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Rumænien  | NOVARTIS PHARMA GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                                                                         | LESCOL XL       | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Slovakiet | Novartis, s.r.o.<br>U Nákladového nádraží 10<br>13000 Prague 3<br>Den Tjekkiske republik                                                       | Lescol 20 mg    | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Slovakiet | Novartis, s.r.o.<br>U Nákladového nádraží 10<br>13000 Prague 3<br>Den Tjekkiske republik                                                       | Lescol 40 mg    | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Slovakiet | Novartis, s.r.o.                                                                                                                               | Lescol XL 80 mg | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |

|           |                                                                                                      |                                                      |       |              |                 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
|           | U Nákladového nádraží 10<br>13000 Prague 3<br>Den Tjekkiske republik                                 |                                                      |       |              |                 |
| Slovenien | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                               | Lescol 40 mg trde kapsule                            | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Slovenien | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Tyskland                               | Lescol XL 80 mg tablete s<br>podaljšaním sproščanjem | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Lescol 20 mg                                         | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas,<br>N° 764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Lescol 40 mg                                         | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Liposit 20 mg                                        | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Liposit 40 mg                                        | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Vaditon 20 mg                                        | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Vaditon 40 mg                                        | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien   | Novartis Farmacéutica S.A.                                                                           | Digaril 20 mg                                        | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |

|         |                                                                                                      |                      |       |              |                 |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|--------------|-----------------|
|         | Av. Diagonal, 507<br>08029 Barcelona<br>Spanien                                                      |                      |       |              |                 |
| Spanien | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Av. Diagonal, 507<br>08029 Barcelona<br>Spanien                        | Digaril 40 mg        | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien | GRÜNENTHAL PHARMA, S.A.<br>Doctor Zamenhof n° 36<br>28027 Madrid<br>Spanien                          | Lymetel 20 mg        | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien | GRÜNENTHAL PHARMA, S.A.<br>Doctor Zamenhof n° 36<br>28027 Madrid<br>Spanien                          | Lymetel 40 mg        | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Spanien | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Lescol Prolib 80 mg  | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Spanien | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Liposit Prolib 80 mg | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Spanien | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Spanien | Vaditon Prolib 80 mg | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Spanien | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Av. Diagonal, 507<br>08029 Barcelona<br>Spanien                       | Digaril Prolib 80 mg | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |

|                |                                                                                                                                                            |                                             |       |              |                 |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|--------------|-----------------|
| Spanien        | Laboratorios Andr maco, S.A.<br>Doctor Zamenhof n  36<br>28027 Madrid<br>Spanien                                                                           | Lymetel Prolib 80 mg                        | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Sverige        | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>18311 T by<br>Sverige                                                                                                   | Lescol                                      | 20 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Sverige        | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>18311 Täby<br>Sverige                                                                                                   | Lescol                                      | 40 mg | Kapsel, hård | Oral anvendelse |
| Sverige        | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>18311 Täby<br>Sverige                                                                                                   | Lescol Depot                                | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |
| Storbritannien | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>(Trading as Sandoz Pharmaceuticals)<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | LESCOL CAPSULES 20 MG                       | 20 mg | Kapsel, h rd | Oral anvendelse |
| Storbritannien | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>(Trading as Sandoz Pharmaceuticals)<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | LESCOL CAPSULES 40 MG                       | 40 mg | Kapsel, h rd | Oral anvendelse |
| Storbritannien | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>(Trading as Sandoz Pharmaceuticals)<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Storbritannien | LESCOLXL 80 mg Prolonged<br>Release Tablets | 80 mg | Depottablet  | Oral anvendelse |

## **BILAG II**

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LESCOL OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Lescol, et udelukkende syntetisk kolesterolnedsættende middel, er en kompetitiv hæmmer af HMG-CoA reduktase, som er ansvarlig for omdannelsen af HMG-CoA til mevalonat, en sterolprecursor, herunder kolesterol. Lescol IR (Lescol til øjeblikkelig frigivelse) kapsler 20 mg og 40 mg blev første gang registreret i 1993. Den første markedsføringstilladelse blev udstedt for Lescol XL (Lescol depottablet) tabletter 80 mg i 2000. Lescol 20 mg og 40 mg er hårde gelatinekapsler, og Lescol 80 mg er en filmovertrukken tablet med modificeret frigivelse.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Novartis, fuldførte arbejdsdelingsprojektet på EU-plan om en pædiatrisk ordlyd den 24. juli 2007. Referencemedlemsstaten var Tyskland (BfArM). I overensstemmelse med proceduren indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen den godkendte pædiatriske ordlyd til alle EU-medlemsstater.

Lescol stod på den liste over lægemidler, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, som koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – humanmedicinske anliggender (CMD(h)) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. Harmoniseringen af kvalitetsaspekterne var ikke en del af denne artikel 30-procedure.

#### Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

- **Primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi**

CHMP var enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at der ikke var behov for supplerende erklæringer om udelukkelse af visse lipoproteinlidelser (f.eks. homozygote varianter af familiær hyperkolesterolæmi og andre Fredrickson-typer med prædominant hypertriglyceridæmi eller sekundære former for hyperkolesterolæmi) i indikationsafsnittet. CHMP var også enig i forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om ikke at medtage en anbefaling om at vurdere årsagerne til sekundær hyperkolesterolæmi i indikationsafsnittet. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at medtage responsen på diæt og andre foranstaltninger (f.eks. motion og vægttab) blev også anset for at være acceptabelt, da det var i overensstemmelse med andre produktinformationstekster om statiner.

CHMP godkendte følgende ordlyd foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen for denne indikation:

***"Behandling af voksne med primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi som et supplement til diæt, når responsen på diæt og andre ikke-farmakologiske behandlinger (f.eks. motion og vægttab) er utilstrækkelig."***

#### **Pædiatrisk population**

Det åbne undersøgelsesdesign og fraværet af en placebokontrolgruppe umuliggjorde en pålidelig konklusion om effektiviteten og sikkerheden for denne population på grund af nogle metodologiske begrænsninger. Desuden blev der ikke godkendt nogen pædiatrisk indikation via det pædiatriske arbejdsdelingsprojekt på EU-plan, og der blev ikke indsendt nye kliniske data i forbindelse med denne artikel 30-procedure. CHMP erklærede sig derfor enig i, at de foreliggende kliniske data ikke kunne anses for at være tilstrækkelig information til underbygning af de pædiatriske indikationsoplysninger.

- **Sekundær forebyggelse af større hjerteanfald hos voksne med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention**

Den sekundære forebyggelsesindikation hos patienter efter perkutan koronar intervention er baseret på Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). LIPS (undersøgelse LES-EUR-01) blev gennemført for at fastslå, om fluvastatinbehandling nedsatte den langsigtede risiko for større kardielle hændelser (dvs. hjertedød, non-fatal myokardieinfarkt og koronar revaskularisering) hos patienter med koronare

hjertelidelser efter en vellykket perkutan koronar intervention. Forekomsten af større kardielle hændelser var 21,4 % for fluvastatin og 26,7 % for placebo. Baseret på Cox-regressionsanalysen blev risikoprocenten for alvorlige kardielle hændelser anslået til 0,78, svarende til en statistisk signifikant reduktion på 22 % i risikoen for større kardielle hændelser hos behandlede patienter i Lescol-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Risikoforholdet for hjertedød (0,53) og hjertedød eller non-fatal myokardieinfarkt var også mindre end 1, men undersøgelsen havde ikke tilstrækkelig statistisk vægt med hensyn til disse effektmål. Dette resultat var uafhængigt af de samlede baseline-kolesterolværdier.

Generelt var Lescol sikkert og veltolereret, og den observerede sikkerhedsprofil stemte overens med den kendte bivirkningsprofil.

CHMP godkendte følgende ordlyd foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen for denne indikation:

***"Sekundær forebyggelse af større utilsigtede kardielle hændelser hos voksne med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention (se afsnit 5.1)."***

#### **Afsnit 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde**

- **Primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi**

##### **Anbefalet startdosis**

CHMP var enig i, at den foreslåede startdosis på 40 mg hos patienter, der har behov for en nedsættelse af LDL-kolesterol på  $\geq 25$  %, underbygges af de fremlagte kliniske data. Ud fra et effektivitetsperspektiv gav dosen på 80 mg en pålidelig nedsættelse af LDL-kolesterol på mindst 30 % i forhold til baseline efter 24 uger. En analyse på grundlag af de samlede databaser over kliniske undersøgelser af Lescol IR eller Lescol XL registreringsundersøgelser indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen viste, at sandsynligheden for at opnå nedsættelser af LDL på  $\geq 25$  % var beskeden med en dosis fluvastatin på 20 mg om dagen. Den relative nedsættelse af LDL-kolesterol er ens for de forskellige baselineniveauer af LDL-kolesterol. Derfor anbefalede CHMP, at en startdosis på 40 mg øget til 80 mg/dag under hensyntagen til patientens respons ville være mere hensigtsmæssig ud fra et effektivitets- og sikkerhedsperspektiv. Dette er også i overensstemmelse med den anbefalede dosering for andre statiner.

CHMP var enig i følgende ordlyd for en fleksibel startdosis på 40-80 mg:

***"Den anbefalede startdosis er 20-80 mg/dag. For patienter, hvis LDL-kolesterol skal nedsættes med < 25%, kan en startdosis på 20 mg anvendes i form af en kapsel om aftenen. For patienter, hvis LDL-kolesterol skal nedsættes med  $\geq 25$  %, er den anbefalede startdosis 40 mg i form af en kapsel om aftenen. Dosis kan øges til 80 mg om dagen, der gives som en enkelt dosis (en Lescol XL tablet) på et hvilket som helst tidspunkt på dagen eller som en kapsel på 40 mg, der gives to gange om dagen (én om morgenen og én om aftenen)."***

##### **Samtidig behandling med andre lipidmodificerende lægemidler**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte offentliggjorte data til støtte for effektiviteten og sikkerheden af Lescol/Lescol XL i kombination med nikotinsyre, kolestyramin eller fibrater. Da der imidlertid er observeret en øget risiko for myopati hos patienter, der får andre HMG-CoA-reduktasehæmmere sammen med fibrater eller niacin, bør disse kombinationer anvendes med forsigtighed.

CHMP fandt følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, acceptabel:

***"Lescol er effektivt som monoterapi. Når Lescol anvendes i kombination med kolestyramin eller andre harpiksprodukter, bør det gives mindst fire timer efter harpiksproduktet for at undgå signifikant interaktion som følge af binding af lægemidlet til harpiksproduktet. I tilfælde, hvor samtidig administration af et fibrat eller niacin er nødvendig, bør fordele og risici ved samtidig behandling nøje overvejes (for brug sammen med fibrater eller niacin se afsnit 4.5)."***

- **Sekundær forebyggelse af større kardielle hændelser hos voksne med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention**

For indikationen sekundær forebyggelse af koronar hjertesygdom efter transkateterbehandling/ perkutan koronar intervention blev en dosis på 80 mg generelt foreslået som passende. I LIPS-undersøgelsen, der dannede grundlag for denne indikation, blev en daglig dosis på 80 mg fluvastatin (dvs. Lescol IR 40 mg to gange daglig (BID)) anvendt som startdosis.

CHMP vedtog følgende formulering foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

***"Hos patienter med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention er en daglig dosis på 80 mg passende."***

#### **Tidspunkt for indtagelse af medicin og måltider**

Den anbefaling, at Lescol kan tages uden hensyntagen til måltider, er almindeligt anerkendt i EU's medlemsstater.

#### **Dosistitreringsintervaller**

Dataene om sænkningen af LDL-kolesterol på forskellige tidspunkter baseret på den samlede effektivitetsanalyse fra Lescol XL-registreringsprogrammet støtter følgende anbefaling:

***"Den maksimale lipidsænkende virkning ved en bestemt dosis opnås inden for fire uger. Dosisjusteringer bør foretages med intervaller på fire uger eller mere."***

#### **Særlige populationer**

##### Børn og unge

Mindre ændringer fra arbejdsdelingsprojektets formulering afspejler de pædiatriske data og blev anset for at være acceptable.

CHMP var enig i følgende ordlyd:

##### ***"Børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi"***

***Forud for påbegyndelsen af behandlingen med Lescol/Lescol XL hos børn og unge på ni år eller ældre med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi bør patienten starte en almindelig kolesterolsænkende diæt, som herefter gennemføres samtidig med behandlingen.***

***Den anbefalede startdosis er en Lescol-kapsel 20 mg. Dosisjusteringer bør foretages med intervaller på 6 uger. Doserne bør tilpasses individuelt på grundlag af baseline LDL-kolesterol-koncentrationen, og det anbefalede mål af behandlingen, der bør opfyldes. Den maksimale daglige dosis er 80 mg enten som Lescol 40-mg-kapsler to gange om dagen eller som en Lescol 80-mg-tablet en gang daglig.***

***Brugen af fluvastatin i kombination med nikotinsyre, kolestyramin eller fibrater hos børn og unge er ikke blevet undersøgt.***

***Lescol/Lescol XL er kun blevet undersøgt hos børn på ni år og ældre med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi."***

##### Ældre patienter

Doseringsanbefalingerne hos ældre patienter er ens i medlemsstaterne, idet det anføres, at ingen dosisjusteringer er påkrævet.

##### Nedsat leverfunktion

En erklæring om, at Lescol/Lescol XL er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom eller et uforklaret vedvarende højt niveau af serumtransaminase, er medtaget i dette afsnit 4.2 samt i afsnit 4.3, 4.4 og 5.2.

##### Nedsat nyrefunktion

Analyserne fra den samlede kliniske undersøgelsesdatabase for Lescol og ALERT-undersøgelsen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde, har givet yderligere data om effektiviteten

af og sikkerheden ved fluvastatin 40-80 mg hos patienter med nyreinsufficiens. Det er dog stadig ikke muligt at drage passende konklusioner med hensyn til det positive benefit-/risk-forhold ved doser >40 mg ved alvorlig nyreinsufficiens, da en direkte dosisniveausammenligning mellem Lescol 40 mg vs. 80 mg/dag ikke var mulig, og undersøgelsespopulationen af patienter med alvorlig nyreinsufficiens var begrænset. De tilgængelige data tyder dog på, at der ikke er nogen alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder i tilknytning til Lescol sammenlignet med placebo for alle nyrefunktionskategorier. Der er derfor ingen indlysende begrundelse for at kontraindicere doser >40mg ved svær nyreinsufficiens, men det ville være mere hensigtsmæssigt, at disse høje doser initieres med forsigtighed.

På grundlag af anbefalingen fra CHMP blev følgende foreslåede formulering godkendt:

**"Nedsat nyrefunktion"**

***Lescol/Lescol XL udskilles via leveren, mens mindre end 6 % af den indgivne dosis udskilles i urinen. Fluvastatins farmakokinetiske egenskaber er uændrede hos patienter med mild til svær nyreinsufficiens. Ingen dosisjusteringer er derfor nødvendige hos disse patienter, men på grund af de begrænsede erfaringer med dosis >40 mg/dag ved alvorlig nyreinsufficiens (CrCL <0,5 ml/sek. eller 30 ml/min.) bør disse doser initieres forsigtigt."***

**Afsnit 4.3 - Kontraindikationer**

I alle EU's medlemsstater kontraindiceres Lescol/Lescol XL hos patienter med kendt overfølsomhed over for fluvastatin eller nogen af hjælpestofferne og hos patienter med aktiv leversygdom eller uforklaret vedvarende højt niveau af serumtransaminase. På grund af muligheden for teratogenicitet med statiner som klasse anses benefit-/risk-forholdet ved brug under graviditet for at være negativt for statiner, herunder fluvastatin, og kontraindikationen under graviditet anses for at være berettiget.

**Afsnit 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

CHMP fandt det rimeligt at opretholde anbefalingerne om leverfunktionstest, der er blevet gennemført i klinisk praksis i det/de seneste tiår, selv om forskellige eksperter på det seneste har frarådet rutinemæssig kontrol af transaminaser.

Den foreslåede tekst til anbefalingerne vedrørende skeletmuskulatur afspejler den ordlyd, der i øjeblikket gennemføres i størstedelen af EU's medlemsstater, og er i overensstemmelse med forskellige offentliggjorte anbefalinger vedrørende advarsler og forsigtighedsbestemmelser i tilknytning til skeletmuskulaturen. Erklæringen om, at isolerede tilfælde af myopati er blevet indberettet efter markedsføringen ved samtidig administration af fluvastatin og ciclosporin og erklæringen vedrørende samtidig administration af fluvastatin og colchicin er medtaget i forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og er godkendt af CHMP. Den særlige henvisning til hjertetransplantation og ciclosporin ser ud til at være tilstrækkeligt dækket af den generelle erklæring vedrørende immunosuppressive lægemidler.

På grundlag af rapporten fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning om HMG-CoA-reduktasehæmmere er dette afsnit også blevet ajourført for at medtage interstitiel lungesygdom. CHMP godkendte den foreslåede formulering for den pædiatriske population i overensstemmelse med den ordlyd, der blev godkendt under arbejdsdelingsprojektet på EU-plan.

Der foreligger ingen kliniske data for Lescol hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH), og ingen er angivet i dette afsnit.

**Afsnit 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktion med fødevarer var begrænset til grapefrugtjuice.

**Afsnit 4.6 - Graviditet og amning**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig i, at kontraindikationen er lægeligt begrundet, da fosterskader (eller skader på nyfødte, der ammes) i tilknytning til statiner ikke kan udelukkes.

Anbefalingerne om, at kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder, og

at behandlingen bør indstilles hos kvinder, der bliver gravide, mens de tager Lescol/Lescol XL, er medtaget.

I langt størstedelen af medlemsstaterne er Lescol/Lescol XL kontraindiceret hos kvinder, der ammer, og indehaveren af markedsføringstilladelsen havde medtaget en erklæring herom.

#### **Afsnit 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

En erklæring om, at der ikke er foretaget nogen undersøgelser om indvirkningen på trafik- og arbejdssikkerheden, er medtaget.

#### **Afsnit 4.8 - Bivirkninger**

De bivirkninger, der i øjeblikket er opført på listen, er konsekvent medtaget i medlemsstaternes produktresuméer, undtagen anafylaktiske reaktioner, der er medtaget for nylig. Produktinformationen er også blevet ajourført i overensstemmelse med rapporten fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning om HMG-CoA-reduktasehæmmere for at medtage følgende bivirkninger, der er blevet indberettet i forbindelse med visse statiner: søvnforstyrrelser, herunder søvnløshed og mareridt, hukommelsestab, seksuel dysfunktion, depression, særlige tilfælde af interstitiel lungesygdom, særlig ved langvarig behandling. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har også medtaget erklæringen fra arbejdsdelingsprojektet på EU-plan.

#### **Afsnit 4.9 – Overdosering**

En generel anbefaling om at kontrollere leverfunktionen og kreatinkinaseniveauet forekom at være en hensigtsmæssig fremgangsmåde, da virkninger på lever og muskler generelt kan forventes ved overdosering af statin. Den brede anbefaling om "støtteforanstaltninger" dækker gastrointestinale dekontamineringsforanstaltninger, hvis der er behov herfor.

#### **Afsnit 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber**

På grund af mangfoldigheden i præsentationen af kliniske data for dyslipidæmi i medlemsstaterne er der blevet foreslået en koncis fremgangsmåde omfattende data om Lescol IR fra de samlede placebo-kontrollerede undersøgelser og data fra Lescol XL-udviklingsprogrammet. Resultaterne ved 24 timer fra begge programmer er blevet præsenteret i en enkelt tabel med begrænsede gentagelser i teksten for at forbedre informationens tydelighed og brugervenlighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har indsendt et resumé af de kliniske undersøgelsesdata fra Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), herunder en erklæring om, at betydningen af angiografiske resultater var ukendt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte et resumé af de kliniske undersøgelsesdata fra Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LIPS)-undersøgelsen, da den i øjeblikket gennemføres i det største antal medlemsstater og forekom at være den mest koncise. Information om, at undersøgelsen var gennemført på patienter efter perkutan koronar intervention, blev tilføjet.

Den pædiatriske information fra arbejdsdelingsprojektet på EU-plan er også blevet indført med mindre redaktionelle ændringer.

#### **Afsnit 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber**

CHMP godkendte den ordlyd, der var foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

#### **Afsnit 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata**

Under proceduren blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at sammenfatte dette afsnit, og kort redegøre for resultaterne af de prækliniske undersøgelser og kvalitative erklæringer i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev ændret, og udvalget anså det for at være acceptabelt:

***"De konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, toksicitet efter gentagne doser, carcinogenecitet og reproduktionstoksicitet indicerede ikke andre risici for***

*patienten end dem, der forventedes som følge af den farmakologiske virkningsmekanisme. I toksicitetsundersøgelserne blev der påvist en række ændringer, som er almindelige for HMG-CoA-reduktasehæmmere. På grundlag af kliniske observationer anbefales der allerede leverfunktionstest (jf. afsnit 4.4). Yderligere toksicitet hos dyr var enten ikke relevant for mennesker eller blev kun set efter doser, der i væsentlig grad oversteg den maksimale humane eksponering. Disse vurderes derfor at være af ringe relevans for klinisk anvendelse. Til trods for de teoretiske betragtninger vedrørende kolesterols rolle i embryoets udvikling tydede dyreforsøg ikke på, at fluvastatin har et embryotoksisk eller teratogent potentiale."*

## BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse,

anbefalede CHMP at ændre markedsføringstilladelserne. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Lescol og tilknyttede navne (se bilag I).

CHMP konkluderede, at følgende indikationer underbygges af de foreliggende data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt:

- Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi som et supplement til diæt, når responsen på diætbehandling og andre ikke-farmakologiske behandlinger (f.eks. motion og vægttab) er utilstrækkelig.
- Sekundær forebyggelse af større utilsigtede kardielle hændelser hos voksne med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention (jf. afsnit 5.1).

CHMP mente, at de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt som støtte for indikationen *"Lescol/Lescol XL er indiceret til at forsinke progressionshastigheden af koronar arterosklerose hos voksne med primær hyperkolesterolæmi og koronar hjertesygdom"* ikke var klinisk signifikante, og at der derfor ikke kunne etableres et positivt benefit-/risk-forhold.

Den pædiatriske indikation blev ikke godkendt under vurderingen af de pædiatriske data via arbejdsdelingsproceduren på EU-plan. Da der ikke blev indsendt nogen nye data under denne indbringelse med henblik på harmonisering, bekræftede CHMP, at en pædiatrisk indikation ikke kunne godkendes under denne indbringelse med henblik på harmonisering i henhold til artikel 30. Den relevante ordlyd for den pædiatriske population blev dog medtaget i de afsnit, der blev opnået enighed om under arbejdsdelingsproceduren på EU-plan, nemlig afsnit 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Da de foreliggende data tyder på, at Lescol ikke giver anledning til nogen alvorlige sikkerhedsmæssige bekymringer sammenlignet med placebo for alle nyrefunktionskategorier, var CHMP enig i, at dosis >40 mg ved alvorlig nyreinsufficiens ikke var kontraindiceret, men at disse høje doser skulle initieres forsigtigt. Med hensyn til afsnit 5.3. Prækliniske sikkerhedsdata blev forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen ændret, og udvalget anså det for at være acceptabelt.

**BILAG III**

**PRODUKTRESUME,  
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 20 mg kapsler, hårde

Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde

Lescol XL og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof: fluvastatin (som fluvastatinnatrium)

En Lescol-kapsel indeholder 21,06 mg fluvastatinnatrium svarende til 20 mg fluvastatin som fri syre eller 42,12 mg fluvastatinnatrium svarende til 40 mg fluvastatin som fri syre.

En depottablet med Lescol XL indeholder 84,24 mg fluvastatinnatrium svarende til 80 mg fluvastatin.

Hjælpestoffer:

[Udfyldes nationalt]

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Kapsel, hård

Depottablet

[Udfyldes nationalt]

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Dyslipidæmi

Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi hos voksne som supplement til diæt, når diæt og andre ikke-farmakologiske behandlinger (fx motion, vægttab) er utilstrækkeligt.

#### Sekundær forebyggelse ved koronar hjertesygdom

Sekundær forebyggelse af alvorlige kardielle hændelser hos voksne med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

*Voksne*

#### Dyslipidæmi

Forud for behandlingen med Lescol/Lescol XL bør patienten sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt, som bør fortsættes under behandlingen.

Start- og vedligeholdelsesdosis skal tilpasses individuelt ud fra baselineniveau af LDL-kolesterol (LDL-C) og det behandlingsmål, der skal nås.

Det anbefalede dosisinterval er 20 til 80 mg/dag. Til patienter, hvor målet for LDL-C-reduktion er <25 %, kan en startdosis på 20 mg som én kapsel om aftenen anvendes. Til patienter, hvor målet for LDL-C-reduktion er ≥25 %, er den anbefalede startdosis 40 mg som én kapsel om aftenen. Dosis kan optitreres til 80 mg daglig som en enkeltdosis (én Lescol XL-depottablet) på et vilkårligt tidspunkt af dagen eller som én 40 mg kapsel to gange dagligt (én om morgenen og én om aftenen).

Den maksimale lipidsænkende effekt ved en given dosis nås inden for 4 uger. Dosisjusteringer bør foretages med intervaller på 4 uger eller mere.

#### Sekundær forebyggelse ved koronar hjertesygdom

Hos patienter med koronar hjertesygdom efter perkutan koronar intervention er den hensigtsmæssige daglige dosis 80 mg.

Lescol er virkningsfuld som monoterapi. Når Lescol anvendes i kombination med colestyramin eller andre resiner, bør det administreres mindst 4 timer efter resinen for at undgå væsentlige interaktioner pga. binding af lægemidlet til resinen. I tilfælde, hvor samtidig administration med et fibrat eller nicotinsyre er nødvendig, skal fordele og risici af den samtidige behandling grundigt overvejes (for anvendelse sammen med fibrater eller nicotinsyre, se pkt. 4.5).

#### *Pædiatrisk population*

##### Børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Forud for behandling af børn og unge på 9 år og derover med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi med Lescol/Lescol XL bør patienten sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt, som fortsættes under behandlingen.

Den anbefalede startdosis er én 20 mg Lescol-kapsel. Dosisjustering bør foretages med intervaller på 6 uger. Dosis bør tilpasses individuelt ud fra baselineniveau af LDL-C og det anbefalede behandlingsmål, der skal nås. Den maksimale daglige dosis er 80 mg givet enten som Lescol 40 mg kapsel to gange dagligt eller som én Lescol XL 80 mg depottablet en gang daglig.

Brug af fluvastatin i kombination med nicotinsyre, colestyramin eller fibrater til børn og unge er ikke undersøgt.

Lescol/Lescol XL er kun blevet undersøgt hos børn på 9 år og derover med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi.

#### Nedsat nyrefunktion

Lescol/Lescol XL udskilles via leveren, og mindre end 6 % af den administrerede dosis udskilles i urinen. Fluvastatins farmakokinetik forbliver uændret hos patienter med mildt til svær nyreinsufficiens. Der kræves derfor ingen dosisjustering hos disse patienter, men på grund af begrænset erfaring med doser >40 mg/dag til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <0,5 ml/s eller 30 ml/min) skal disse doser dog påbegyndes med forsigtighed.

#### Nedsat leverfunktion

Lescol/Lescol XL er kontraindiceret til patienter med aktiv leversygdom eller uforklarlige, vedvarende forhøjede serum-transaminaser (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### Ældre patienter

Der kræves ingen dosisjustering hos denne population.

#### Administrationsmetode

Lescol-kapsler og Lescol XL-depottabletter kan tages med eller uden et måltid og bør synkes hele med et glas vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

Lescol/Lescol XL er kontraindiceret:

- til patienter med overfølsomhed over for fluvastatin eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- til patienter med aktiv leversygdom eller uforklarlige, vedvarende forhøjede serumtransaminaser (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).
- under graviditet og amning (se pkt. 4.6).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Leverfunktion

Som ved andre lipidsænkende lægemidler anbefales leverfunktionstest før behandlingens start og 12 uger efter behandlingsstart eller ved dosisøgning og herefter periodisk hos alle patienter. Hvis ASAT (aspartataminotransferase) eller ALAT (alaninaminotransferase) vedvarende overstiger 3 gange den øvre normalgrænse, bør behandlingen afbrydes. Der er i meget sjældne tilfælde set hepatitis, som muligvis var lægemiddelrelateret, men som forsvandt efter seponering af behandlingen.

Forsigtighed tilrådes ved administration af Lescol/Lescol XL til patienter med leversygdom i anamnesen eller et stort alkoholforbrug.

##### Skeletmuskulatur

Der er sjældent indberettet myopati efter fluvastatin. Myositis og rabdomyolyse er indberettet meget sjældent. Hos patienter med uforklarlig diffus myalgi, muskelømhed eller muskelsvaghed og/eller udtalt forhøjede kreatinkinaseværdier (CK) bør myopati, myositis eller rabdomyolyse overvejes. Patienterne bør derfor tilrådes straks at indberette uforklarlige muskelsmerter, muskelømhed eller muskelsvaghed, særligt hvis dette er ledsaget af utilpashed eller feber.

##### Måling af kreatinkinase

Der er aktuelt intet, der taler for rutinemæssig monitorering af plasmakoncentrationen af total-CK eller andre muskelenzymer hos asymptomatiske patienter i behandling med statiner. Hvis CK skal måles, bør det ikke gøres umiddelbart efter anstrengende fysisk aktivitet eller andre mulige alternative årsager til øgning af CK-niveauet, da dette kan besværliggøre fortolkning af resultatet.

##### Før behandlingen

Som med alle andre statiner skal der udvises forsigtighed ved ordination af fluvastatin til patienter med disponerende faktorer for rabdomyolyse og komplikationer i forbindelse hermed. Der bør måles CK-værdier inden initiering af fluvastatinbehandling i følgende tilfælde:

- Nyreinsufficiens.
- Hypothyroidisme.
- Personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsygdomme.
- Tidligere muskeltoksicitet i forbindelse med et statin eller fibrat.
- Alkoholmisbrug.
- Hos ældre patienter (alder >70 år) bør nødvendigheden af sådanne målinger overvejes ud fra tilstedeværelsen af andre disponerende faktorer for rabdomyolyse.

I sådanne tilfælde skal risikoen ved behandling overvejes i forhold til de mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-niveauet er signifikant forhøjet ved baseline ( $>5 \times$  øvre normalgrænse), skal niveauet måles igen efter 5 til 7 dage for at bekræfte resultatet. Hvis CK-niveauet stadig er signifikant forhøjet ( $>5 \times$  øvre normalgrænse) ved baseline, bør behandling ikke påbegyndes.

##### Under behandlingen

Hvis patienter i behandling med fluvastatin oplever muskelsymptomer såsom smerter, svaghed eller kramper, skal deres CK-niveau måles. Behandlingen bør seponeres, hvis niveauet er signifikant forhøjet ( $>5 \times$  øvre normalgrænse).

Hvis muskelsymptomerne er svære og medfører daglige gener, skal det overvejes at seponere behandlingen, selvom CK-forhøjelsen er  $\leq 5 \times$  øvre normalgrænse.

Hvis symptomerne svinder, og CK-niveauet normaliseres, kan det overvejes at genoptage behandlingen med fluvastatin eller et andet statin ved laveste dosis og under tæt monitorering.

Ifølge rapporter er risikoen for myopati øget hos patienter, der tager immunsuppressive stoffer (inklusive ciclosporin), fibrater, nicotinsyre eller erythromycin sammen med HMG-CoA-reduktasehæmmere. Enkeltstående tilfælde af myopati er blevet rapporteret efter markedsføring ved samtidig administration af fluvastatin og ciclosporin og fluvastatin og colchicin. Lescol/Lescol XL bør anvendes med forsigtighed til patienter, der tager disse lægemidler i kombination med fluvastatin (se pkt. 4.5).

#### Interstitiel lungesygdom

Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved brug af nogle statiner, særlig ved langtidsbrug (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspnø, tør hoste og forværring af den generelle helbredsstatus (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at patienten har udviklet interstitiel lungesygdom skal statin behandling afbrydes.

#### Pædiatrisk population

##### Børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Virkning og sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter <18 år for behandlingsperioder på mere end to år. Der foreligger ingen data vedrørende fysisk, intellektuel eller seksuel modning ved længerevarende behandling. Langtidsvirkningen af behandling med Lescol/Lescol XL i barndommen med hensyn til nedsat morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Fluvastatin er kun blevet undersøgt hos børn på 9 år eller derover med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (se pkt. 5.1). Hos børn i præpuberteten skal de potentielle risici og fordele vurderes omhyggeligt, før behandlingen startes, da erfaring med behandling af denne gruppe er meget begrænset.

##### Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Der foreligger ingen data for brug af fluvastatin til patienter med den meget sjældne lidelse homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### *Fibrater og nicotinsyre*

Samtidig administration af fluvastatin og bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat eller niacin (nicotinsyre) har ingen klinisk relevant effekt på biotilgængeligheden af fluvastatin eller det andet lipidsænkende middel. Da der er observeret en øget risiko for myopati og/eller rabdomyolyse hos patienter i behandling med HMG-CoA-reduktasehæmmere sammen med disse stoffer, skal fordele og risici ved samtidig behandling omhyggeligt afvejes, og disse kombinationer må kun anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### *Colchiciner*

Der er indberettet isolerede tilfælde af myotoksicitet, inklusive muskelsmerter, -svaghed og rabdomyolyse ved samtidig administration af colchiciner. Fordelen og risikoen ved samtidig behandling skal omhyggeligt afvejes, og disse kombinationer bør kun anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### *Ciclosporin*

Studier med nyretransplanterede patienter indikerer, at biotilgængeligheden af fluvastatin (op til 40 mg/dag) ikke er klinisk signifikant forøget hos patienter i stabil ciclosporinbehandling. Resultaterne fra en anden undersøgelse, hvor Lescol XL-depottabletter (80 mg fluvastatin) blev administreret til nyretransplanterede patienter i stabil ciclosporinbehandling, viste, at fluvastatin-eksponering (AUC) og maksimal koncentration ( $C_{max}$ ) fordobledes sammenlignet med historiske data fra raske personer. Selvom disse stigninger i fluvastatin-niveau ikke var klinisk signifikante, bør kombinationen anvendes med forsigtighed. Initial- og vedligeholdelsesdosis af fluvastatin bør være mindst mulig, når det kombineres med ciclosporin.

Hverken Lescol-kapsler (40 mg fluvastatin) eller Lescol XL-depottabletter (80 mg fluvastatin) havde effekt på biotilgængeligheden af ciclosporin, når de blev givet samtidigt.

#### *Warfarin og andre coumarinderivater*

Hos raske frivillige havde anvendelse af fluvastatin og warfarin (enkeldosis) ingen negativ effekt på plasmakoncentrationen af warfarin og protrombintiden sammenlignet med warfarin alene.

Enkeltstående blødningstilfælde og/eller forlænget protrombintid er dog meget sjældent rapporteret hos patienter i samtidig behandling med fluvastatin og warfarin eller andre coumarinderivater. Det anbefales, at protrombintiden monitoreres, når fluvastatinbehandling initieres eller afbrydes, eller dosis ændres hos patienter i samtidig behandling med warfarin eller andre coumarinderivater.

#### *Rifampicin*

Administration af fluvastatin til raske frivillige, der var behandlet med rifampicin, resulterede i en 50 % reduktion i fluvastatins biotilgængelighed. Selvom der i øjeblikket ikke er klinisk bevis for, at fluvastatins effekt mht. sænkning af lipidniveauerne ændres, kan passende justering af fluvastatindosis have sin berettigelse hos patienter, der er i langvarig behandling med rifampicin (fx tuberkulosebehandling), for at sikre tilfredsstillende reduktion af lipidniveauet.

#### *Orale antidiabetika*

For patienter i behandling med orale sulfonylurinstoffer (glibenclamid, tolbutamid) mod ikke-insulinafhængig type 2-diabetes mellitus (NIDDM) fører tillæg af fluvastatin ikke til klinisk signifikant ændring af den glykæmiske kontrol. Hos glibenclamidbehandlede NIDDM-patienter (n=32) forøgede administration af fluvastatin (40 mg to gange dagligt i 14 dage) den gennemsnitlige  $C_{max}$ , AUC og  $t_{1/2}$  for glibenclamid med henholdsvis ca. 50 %, 69 % og 121 %. Glibenclamid (5 til 20 mg dagligt) øgede den gennemsnitlige  $C_{max}$  og AUC for fluvastatin med henholdsvis 44 % og 51 %. I dette studie var der ingen ændringer i glucose-, insulin- og C-peptid-niveauer. Alligevel skal passende monitorering fortsættes for patienter, der samtidigt behandles med glibenclamid og fluvastatin, når deres fluvastatindosis øges til 80 mg/dag.

#### *Galdesyrebindende lægemidler*

Fluvastatin bør administreres mindst 4 timer efter resinet (fx colestyramin) for at undgå signifikant interaktion som følge af lægemidlets binding til resinet.

#### *Fluconazol*

Administration af fluvastatin til raske frivillige, som var behandlet med fluconazol (CYP 2C9-hæmmer), resulterede i en stigning i eksponering og maksimal koncentration af fluvastatin på henholdsvis ca. 84 % og 44 %. Selvom der ikke var kliniske beviser for, at fluvastatins sikkerhedsprofil ændredes hos patienter, der er behandlet med fluconazol i 4 dage, bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af fluvastatin og fluconazol.

#### *Histamin $H_2$ -receptorantagonister og protonpumpehæmmere*

Administration af fluvastatin samtidig med cimetidin, ranitidin eller omeprazol medfører en forøgelse i biotilgængeligheden af fluvastatin, som dog er uden klinisk betydning.

#### *Phenytoin*

Den overordnede størrelse af ændringerne i phenytoins farmakokinetik under samtidig administration med fluvastatin er relativt lille og ikke klinisk signifikant. Rutinemonitorering af phenytoins plasmaniveauer er således tilstrækkeligt under samtidig administration.

#### *Kardiovaskulære lægemidler*

Der forekommer ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når fluvastatin gives samtidig med propranolol, digoxin, losartan eller amlodipin. På baggrund af de farmakokinetiske data er monitorering og dosisjustering ikke påkrævet, når fluvastatin administreres samtidigt med disse stoffer.

#### *Itraconazol og erythromycin*

Samtidig administration af fluvastatin og de potente cytokrom P450-(CYP)3A4-hæmmere itraconazol og erythromycin har en minimal effekt på biotilgængeligheden af fluvastatin. Da dette enzym er meget lidt involveret i metabolismen af fluvastatin, forventes det for usandsynligt, at andre CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol og ciclosporin) har nogen effekt på biotilgængeligheden af fluvastatin.

#### Grapefrugtjuice

Baseret på manglende interaktion af fluvastatin med andre CYP3A4-substrater, forventes fluvastatin ikke at interagere med grapefrugtjuice.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af fluvastatin til gravide kvinder.

Eftersom HMG-CoA-reduktasehæmmere nedsætter syntesen af kolesterol og muligvis også andre biologisk aktive forbindelser, der er afledt af kolesterol, kan de forårsage fosterskader ved administration til gravide kvinder. Derfor er Lescol/Lescol XL kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen med Lescol/Lescol XL, skal behandlingen seponeres.

### Amning

Baseret på prækliniske data forventes det, at fluvastatin udskilles i human modermælk. Der er mangelfuld information vedrørende fluvastatins påvirkning af nyfødte/spædbørn.

Lescol/Lescol XL er kontraindiceret til ammende kvinder.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er milde gastrointestinale symptomer, søvnløshed og hovedpine.

Bivirkningerne (tabel 1) er anivet efter frekvenskategorier med den hyppigste først og med følgende definition: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), inklusive enkeltstående rapporter. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1 Bivirkninger**

|                               |                                                         |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Blod og lymfesystem</b>    |                                                         |
| Meget sjælden:                | Trombocytopeni                                          |
| <b>Immunsystemet</b>          |                                                         |
| Meget sjælden:                | Anafylaktisk reaktion                                   |
| <b>Psykiske forstyrrelser</b> |                                                         |
| Almindelig:                   | Søvnløshed                                              |
| <b>Nervesystemet</b>          |                                                         |
| Almindelig:                   | Hovedpine                                               |
| Meget sjælden:                | Paræstesi, dysæstesi, hypæstesi, som også vides at have |

|                                          |                                                                                     |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | forbindelse med den underliggende hyperlipidæmi.                                    |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                |                                                                                     |
| Meget sjælden:                           | Vaskulitis                                                                          |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                 |                                                                                     |
| Almindelig:                              | Dyspepsi, mavesmerter, kvalme                                                       |
| Meget sjælden:                           | Pankreatitis                                                                        |
| <b>Lever og galdeveje</b>                |                                                                                     |
| Meget sjælden:                           | Hepatitis                                                                           |
| <b>Hud og subkutane væv</b>              |                                                                                     |
| Sjælden:                                 | Overfølsomhedsreaktioner såsom udslæt, urticaria                                    |
| Meget sjælden:                           | Andre hudreaktioner (fx eksem, dermatitis, bulløs eksantem), ansigtsødem, angioødem |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> |                                                                                     |
| Sjælden:                                 | Myalgi, muskelsvaghed, myopati                                                      |
| Meget sjælden:                           | Rabdomyolyse, myositis, lupus erythematosus-lignende reaktioner                     |

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner:

- Søvnforstyrrelser, herunder søvnløshed og mareridt
- Hukommelsestab
- Seksuel dysfunktion
- Depression
- Sjældne tilfælde af interstitial lungesygdom, særlig ved langtidsbrug (se pkt. 4.4)

#### Pædiatrisk population

##### *Børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi*

Sikkerhedsprofilen for fluvastatin var den samme hos børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi vurderet hos 114 patienter i alderen 9 til 17 år i to åbne, non-komparative kliniske forsøg som den, der observeredes hos voksne. De to kliniske forsøg viste ingen påvirkning af vækst og seksuel modning. Forsøgenes evne til at påvise eventuel effekt af behandlingen på dette område var dog lille.

#### Laboratoriefund

Biokemiske leverfunktionsanomalier er blevet sat i forbindelse med HMG-CoA-reduktasehæmmere og andre lipidsænkende midler. På baggrund af poolerede analyser af kontrollerede kliniske forsøg forekom der bekræftede stigninger i alanin-aminotransferase- eller aspartat-aminotransferase-koncentrationen på mere end 3 gange den øvre normalgrænse hos 0,2 %, som fik Lescol-kapsler 20 mg/dag, hos 1,5 % til 1,8 %, som fik Lescol-kapsler 40 mg/dag, hos 1,9 %, som fik Lescol XL-depottabletter 80 mg/dag, og hos 2,7 % til 4,9 %, som fik Lescol-kapsler 40 mg to gange daglig. Størstedelen af patienterne med disse unormale biokemiske fund var asymptomatiske. Markante stigninger i CK-niveauer til mere end 5 x den øvre normalgrænse forekom hos et meget lille antal patienter (0,3 til 1,0 %).

## **4.9 Overdosering**

Der har til dato været begrænset erfaring med overdosering af fluvastatin. Der findes ingen specifik behandling for overdosering med Lescol/Lescol XL. Skulle overdosering forekomme, bør patienten behandles symptomatisk, og der bør iværksættes understøttende behandling efter behov. Leverfunktionstest og serum-CK-niveau bør monitoreres.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: HMG-CoA-reduktasehæmmere, ATC-kode: C10A A04

Fluvastatin, et fuldt ud syntetisk kolesterolsænkende middel, er en kompetitiv hæmmer af HMG-CoA-reduktase, som er ansvarlig for omdannelsen af HMG-CoA til mevalonat, et forstadie for steroler, inklusive kolesterol. Fluvastatin udøver sin primære effekt i leveren og er hovedsageligt et racemat af de to erytroenantiomerer, hvoraf den ene har farmakologisk aktivitet. Hæmning af kolesterolbiosyntesen reducerer mængden af kolesterol i levercellerne, hvilket stimulerer syntesen af LDL-receptorer, hvorved optagelsen af LDL-partikler forøges. Det endelige resultat af denne mekanisme er en reduktion i plasma-kolesterolkoncentrationen.

Hos patienter med hyperkolesterolæmi og kombineret dyslipidæmi reducerer Lescol/Lescol XL total-C, LDL-C, apolipoprotein B (apoB) og triglycerider (TG) og øger HDL-C.

I 12 placebokontrollerede studier med patienter med type IIa eller IIb hyperlipoproteinæmi blev Lescol monoterapi administreret til 1.621 patienter i daglige dosisregimer på 20 mg, 40 mg og 80 mg (40 mg to gange daglig) i mindst 6 uger. I en analyse ved uge 24 gav daglige doser på 20 mg, 40 mg og 80 mg dosisrelaterede fald i total-C, LDL-C, apoB og triglycerider og stigninger i HDL-C (se tabel 2).

Lescol XL blev administreret til over 800 patienter i tre pivotale forsøg, der omfattede aktiv behandling i 24 uger, og sammenlignet med Lescol 40 mg én eller to gange daglig. Givet som en enkelt daglig dosis på 80 mg reducerede Lescol XL total-C, LDL-C, triglycerider (TG) og apoB signifikant (se tabel 2).

Terapeutisk respons er veletableret inden for to uger, og maksimal respons opnås inden for fire uger. Efter fire ugers behandling var det mediane fald i LDL-C 38 %, og ved uge 24 (endepunktet) var den mediane LDL-C-reduktion 35 %. Der sås også signifikante stigninger i HDL-C.

**Tabel 2 Median procentvis ændring i lipidparametre fra baseline til uge 24  
Placebokontrollerede forsøg (Lescol) og aktiv-kontrollerede forsøg (Lescol XL)**

|                                           | Total-C |     | TG  |     | LDL-C |     | ApoB |     | HDL-C |     |
|-------------------------------------------|---------|-----|-----|-----|-------|-----|------|-----|-------|-----|
| Dosis                                     | N       | % Δ | N   | % Δ | N     | % Δ | N    | % Δ | N     | % Δ |
| <b>Alle patienter</b>                     |         |     |     |     |       |     |      |     |       |     |
| Lescol 20 mg <sup>1</sup>                 | 747     | -17 | 747 | -12 | 747   | -22 | 114  | -19 | 747   | +3  |
| Lescol 40 mg <sup>1</sup>                 | 748     | -19 | 748 | -14 | 748   | -25 | 125  | -18 | 748   | +4  |
| Lescol 40 mg to gange daglig <sup>1</sup> | 257     | -27 | 257 | -18 | 257   | -36 | 232  | -28 | 257   | +6  |
| Lescol XL 80 mg <sup>2</sup>              | 750     | -25 | 750 | -19 | 748   | -35 | 745  | -27 | 750   | +7  |
| <b>Baseline TG ≥200 mg/dl</b>             |         |     |     |     |       |     |      |     |       |     |
| Lescol 20 mg <sup>1</sup>                 | 148     | -16 | 148 | -17 | 148   | -22 | 23   | -19 | 148   | +6  |
| Lescol 40 mg <sup>1</sup>                 | 179     | -18 | 179 | -20 | 179   | -24 | 47   | -18 | 179   | +7  |
| Lescol 40 mg to gange daglig <sup>1</sup> | 76      | -27 | 76  | -23 | 76    | -35 | 69   | -28 | 76    | +9  |
| Lescol XL 80 mg <sup>2</sup>              | 239     | -25 | 239 | -25 | 237   | -33 | 235  | -27 | 239   | +11 |

<sup>1</sup> Data for Lescol fra 12 placebokontrollerede forsøg

<sup>2</sup> Data for Lescol XL 80 mg depottablet fra tre kontrollerede forsøg af 24 ugers varighed

I LCAS-studiet (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) blev effekten af fluvastatin på koronar aterosklerose vurderet ud fra kvantitativ koronarangiografi hos mandlige og kvindelige patienter (35-75-årige) med koronar arteriesygdom og baseline LDL-C-niveauer på 3,0 til 4,9 mmol/l (115-190 mg/dl). I dette randomiserede, dobbeltblinded, kontrollerede kliniske studie blev 429 patienter behandlet med enten fluvastatin 40 mg daglig eller placebo. Kvantitative koronarangiogrammer blev vurderet ved baseline og efter 2,5 års behandling og kunne evalueres hos 340 ud af 429 patienter. Fluvastatinbehandling forsinkede signifikant progressionen af koronare ateroskleroselæsioner med 0,072 mm (95 %-konfidensintervaller (KI) for behandlingsforskelle fra -0,1222 til -0,0222 mm) over 2,5 år, målt som ændringen i mindste lumendiameter (fluvastatin -

0,028 mm *versus* placebo -0,100 mm.). Der er ikke vist en direkte korrelation mellem resultater fra angiografierne og risikoen for kardiovaskulære hændelser.

I LIPS-studiet (Lescol Intervention Prevention Study) blev fluvastatins effekt på alvorlige kardielle hændelser (MACE (major adverse cardiac events); dvs. hjertestop, ikke-fatalt myokardieinfarkt og koronar revaskularisering) vurderet hos patienter med koronar hjertesygdom og en første vellykket perkutan koronar intervention. Studiet omfattede mandlige og kvindelige patienter (18 til 80 år gamle) med baselineniveauer af total-C fra 3,5 til 7,0 mmol/l (135 til 270 mg/dl).

I dette randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg reducerede fluvastatin (n=844) givet som 80 mg daglig over 4 år signifikant risikoen for første MACE med 22 % (p=0,013) sammenlignet med placebo (n=833). Det primære MACE-ende punkt indtraf hos 21,4 % af de fluvastatinbehandlede patienter *versus* 26,7 % af de placebobehandlede patienter (absolut risikoforskel: 5,2 %; 95 % KI: 1,1 til 9,3). Disse gavnlige virkninger var særligt bemærkelsesværdige hos patienter med diabetes mellitus og patienter med multikarsygdom.

### Pædiatrisk population

#### Børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Virkningen og sikkerheden af Lescol og Lescol XL hos børn og unge patienter i alderen 9-16 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er blevet evalueret i 2 åbne, ukontrollerede kliniske studier af 2 års varighed. 114 patienter (66 drenge og 48 piger) blev behandlet med fluvastatin, der blev administreret enten som Lescol-kapsler (20 mg/dag til 40 mg to gange daglig) eller som Lescol XL 80 mg depottablet én gang daglig ved brug af et dosistitreringsregime baseret på LDL-C-respons.

I det første studie blev der inkluderet 29 præpubertetsdrenge i alderen 9-12 år, som havde et LDL-C-niveau >90%-fraktilen for alder, og som havde en forælder med primær hyperkolesterolæmi og enten en familiær anamnese med iskæmisk hjertesygdom eller senexantomer. Den gennemsnitlige baseline LDL-C-koncentration var 226 mg/dl svarende til 5,8 mmol/l (interval: 137-354 mg/dl svarende til 3,6-9,2 mmol/l). Alle patienter blev startet på Lescol-kapsler 20 mg daglig og med dosisjustering hver 6. uge: først til 40 mg daglig og derefter til 80 mg daglig (40 mg to gange daglig) for at opnå LDL-C-målet på 96,7 til 123,7 mg/dl (2,5 til 3,2 mmol/l).

I det andet studie blev der inkluderet 85 mandlige og kvindelige patienter på 10-16 år, som havde en LDL-C-koncentration >190 mg/dl (svarende til 4,9 mmol/l) eller LDL-C >160 mg/dl (svarende til 4,1 mmol/l) og en eller flere risikofaktorer for koronar hjertesygdom, eller LDL-C >160 mg/dl (svarende til 4,1 mmol/l) og med verificeret LDL-receptorfejl. Den gennemsnitlige baseline LDL-C-koncentration var 225 mg/dl svarende til 5,8 mmol/l (interval: 148-343 mg/dl svarende til 3,8-8,9 mmol/l). Alle patienter blev startet på Lescol-kapsler 20 mg daglig og med dosisjustering hver 6. uge til 40 mg daglig og derefter til 80 mg daglig (Lescol XL 80 mg depottablet) for at opnå LDL-C-målet på <130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patienter var i puberteten eller havde passeret puberteten (n=69 evalueret for effekt).

I det første studie (hos drenge i præpuberteten) nedsatte daglige doser af Lescol 20 til 80 mg plasmaniveauet af total-C og LDL-C med henholdsvis 21 % og 27 %. Middelværdien af den opnåede LDL-C-koncentration var 161 mg/dl svarende til 4,2 mmol/l (interval: 74-336 mg/dl svarende til 1,9-8,7 mmol/l). I det andet studie (hos piger og drenge, der var i eller havde passeret puberteten) nedsatte daglige doser af Lescol 20 til 80 mg plasmaniveauet af total-C og LDL-C med henholdsvis 22 % og 28 %. Middelværdien af den opnåede LDL-C-koncentration var 159 mg/dl svarende til 4,1 mmol/l (interval: 90-295 mg/dl svarende til 2,3-7,6 mmol/l).

Størstedelen af patienterne i begge studier (83 % i det første studie og 89 % i det andet studie) blev titreret til den højeste daglige dosis på 80 mg. Ved studieendepunktet havde 26 til 30 % af patienterne i begge studier opnået LDL-C-målkoncentrationen < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Fluvastatin absorberes hurtigt og fuldstændigt (98 %) efter oral administration af en opløsning til fastende frivillige. Sammenlignet med kapsler er absorptionshastigheden af fluvastatin efter oral administration af Lescol XL næsten 60 % langsommere, mens middelopholdstiden for fluvastatin er forøget med ca. 4 timer. Ved administration efter et måltid absorberes stoffet langsommere.

#### Distribution

Fluvastatin udøver hovedsagelig sin virkning i leveren, hvor det også hovedsagelig metaboliseres. Den absolutte biotilgængelighed vurderet ud fra systemiske blodkoncentrationer er 24%. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ( $V_d/f$ ) for lægemidlet er 330 liter. Mere end 98 % af det cirkulerende lægemiddel er bundet til plasmaproteiner, og denne binding er uafhængig af koncentrationen af fluvastatin, warfarin, salicylsyre og glibenclamid.

#### Biotransformation

Fluvastatin metaboliseres hovedsagelig i leveren. De væsentligste cirkulerende komponenter i blodet er fluvastatin og dets farmakologisk inaktive N-desisopropyl-propionsyre-metabolit. De hydroxylerede metabolitter er farmakologisk aktive, men cirkulerer ikke systemisk. Der findes adskillige, alternative cytokrom P450 (CYP450) veje for biotransformation af fluvastatin, og fluvastatinmetabolisme er dermed relativt upåvirkelig af CYP450-hæmning.

Fluvastatin hæmmede kun metabolismen af stoffer, der metaboliseres af CYP2C9. På trods af det potentiale, der dermed findes for kompetitiv interaktion mellem fluvastatin og stoffer, der er CYP2C9-substrater, såsom diclofenac, phenytoin, tolbutamid og warfarin, tyder kliniske data på, at en sådan interaktion er usandsynlig.

#### Elimination

Administration af 3H-fluvastatin til raske frivillige medfører en radioaktiv udskillelse på 6 % i urin og 93 % i fæces, og fluvastatin udgør mindre end 2 % af den totale mængde udskilt radioaktivitet. Plasmaclearance for fluvastatin er beregnet til  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Steady-state plasmakoncentrationen viser ingen tegn på akkumulation af fluvastatin efter administration af 80 mg daglig. Ved oral administration af 40 mg Lescol er den terminale halveringstid for fluvastatin  $2,3 \pm 0,9$  timer.

#### Patientkarakteristika

Plasmakoncentrationen af fluvastatin varierer ikke som funktion af alder eller køn i populationen som helhed. Der er dog observeret øget behandlingsrespons hos kvinder og ældre mennesker. Eftersom fluvastatin primært elimineres via galdevejene og er udsat for betydelig præsystemisk metabolisme, eksisterer muligheden for akkumulation hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Børn og unge med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for børn.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De konventionelle undersøgelser, herunder sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, toksicitet efter gentagne doser, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet, indikerede ikke andre risici for patienten end dem, der forventes grundet den farmakologiske virkningsmekanisme. En række forandringer, som er karakteristiske for HMG-CoA-reduktasehæmmere, blev observeret i toksicitetsundersøgelser. Baseret på kliniske observationer anbefales leverfunktionstest allerede (se pkt. 4.4). Andre toksicitetsobservationer set hos dyr var enten ikke relevante ved human anvendelse eller forekom ved eksponeringsniveauer tilstrækkeligt over den maksimale humane eksponering til at indikere lille relevans ved klinisk anvendelse. Trods de teoretiske overvejelser vedrørende kolesterols rolle for fosters udvikling tydede dyreforsøg med fluvastatin ikke på embryotoksisk eller teratogen potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

[Udfyldes nationalt]

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

[Udfyldes nationalt]

## **6.3 Opbevaringstid**

[Udfyldes nationalt]

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

[Udfyldes nationalt]

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

[Udfyldes nationalt]

## **6.6 Regler for destruktion <og anden håndtering>**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

## **ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 20 mg kapsler, hårde  
Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde  
Lescol XL og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg depottabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluvastatin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 20 mg fluvastatin.  
Hver kapsel indeholder 40 mg fluvastatin.  
Hver kapsel indeholder 80 mg fluvastatin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

[Udfyldes nationalt]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b> |
|------------------------------------------|

[Udfyldes nationalt]

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF<br/>UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

[Udfyldes nationalt]

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b> |
|---------------------------------------|

[Udfyldes nationalt]

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

[Udfyldes nationalt]

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b> |
|-----------------------------------------|

[Udfyldes nationalt]

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS****Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 20 mg kapsler, hårde  
Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg kapsler, hårde  
Lescol XL og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg depottabletter

Fluvastatin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

**3. UDLØBSDATO**

[Udfyldes nationalt]

**4. BATCHNUMMER**

[Udfyldes nationalt]

**5. ANDET**

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL : INFORMATION TIL BRUGEREN

**Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 20 mg hårde kapsler**

**Lescol og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg hårde kapsler**

**Lescol XL og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg depottabletter**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluvastatin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Lescol/Lescol XL til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lescol/Lescol XL
3. Sådan skal du tage Lescol/Lescol XL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### VIRKNING OG ANVENDELSE

Lescol/Lescol XL indeholder det aktive stof fluvastatinnatrium, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes statiner. Det er lipidsænkende medicin, dvs. det nedsætter indholdet af fedt (lipider) i dit blod. Statiner bruges til patienter, hvor tilstanden ikke kan kontrolleres udelukkende ved diæt og motion.

- Lescol/Lescol XL er medicin, der bruges til **behandling af forhøjede niveauer af fedt i blodet hos voksne**. Det bruges især til at nedsætte total-kolesterol og det såkaldte ”dårlige” kolesterol eller LDL-kolesterol, som er forbundet med en øget risiko for hjertesygdomme og slagtilfælde
  - hos voksne patienter med et højt indhold af kolesterol i blodet
  - hos voksne patienter med et højt indhold af både kolesterol og triglycerider (en anden type af lipid i blodet) i blodet
- Lægen kan også udskrive Lescol/Lescol XL for at forebygge flere alvorlige hjertetilfælde (fx hjerteanfald) hos patienter, der har gennemgået en ballonudvidelse ved et indgreb i hjertets blodårer.

### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE LESCOL/LESCOL XL

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra oplysningerne i denne indlægsseddel.

Læs følgende inden du tager Lescol/Lescol XL.

**Tag ikke Lescol/Lescol XL**

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for fluvastatin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lescol/Lescol XL; se afsnit 6 i denne indlægsseddel.

- hvis du på nuværende tidspunkt har leverproblemer, eller hvis du har vedvarende uforklarlige forhøjede niveauer af visse leverenzzymer (transaminaser).
- hvis du er gravid eller ammer (se ”Graviditet og amning”).

Hvis noget af dette gælder for dig, må du ikke tage Lescol/Lescol XL, og du skal fortælle det til din læge.

#### **Vær ekstra forsigtig med at tage Lescol/Lescol XL**

- hvis du tidligere har haft en leversygdom. Du vil normalt få målt din leverfunktion, inden du begynder at tage Lescol/Lescol XL, når din dosis sættes op og med mellemrum under behandlingen for at kontrollere for bivirkninger.
- hvis du har en nyresygdom.
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen (hypothyreose).
- hvis du eller nogen i din familie har eller tidligere har haft muskelsygdomme.
- hvis du har oplevet muskelproblemer med anden lipidsænkende medicin.
- hvis du regelmæssigt drikker store mængder alkohol.

#### **Spørg din læge eller på apoteket før du tager Lescol/Lescol XL:**

- hvis du lider af alvorlige vejtrækningsproblemer

Hvis noget af dette gælder for dig, **skal du fortælle det til din læge, før du tager Lescol/Lescol XL.** Din læge vil tage en blodprøve, inden du får udskrevet Lescol/Lescol XL.

#### **Ældre over 70 år**

Hvis du er over 70 år gammel, vil din læge måske undersøge, om du har risikofaktorer for muskelsygdomme. Der kan være brug for at tage nogle bestemte blodprøver.

#### **Børn og unge**

Lescol/Lescol XL er ikke blevet undersøgt og er ikke beregnet til brug hos børn under 9 år. For information om dosering til børn og unge over 9 år, se afsnit 3.

Der er ingen erfaringer med brug af Lescol/Lescol XL i kombination med nicotinsyre, colestyramin eller fibrater til børn og unge.

#### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Lescol/Lescol XL kan tages alene eller sammen med andre kolesterolsænkende lægemidler, som din læge ordinerer.

Hvis du har taget et resin, fx colestyramin (bruges hovedsageligt til at behandle forhøjet kolesterol), skal du vente mindst 4 timer, før du tager Lescol/Lescol XL.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af disse lægemidler:

- Ciclosporin (medicin, der bruges til at undertrykke immunsystemet).
- Fibrater (fx gemfibrozil), nicotinsyre eller galdesyrebindere (medicin, der bruges til at sænke mængden af ”dårligt” kolesterol).
- Fluconazol (medicin, der bruges mod svampeinfektioner).
- Rifampicin (et antibiotikum).
- Phenytoin (medicin, der bruges mod epilepsi).
- Blodfortyndende medicin (orale antikoagulanter) som warfarin (medicin, der forhindrer blodet i at størkne).
- Glibenclamid (medicin, der bruges mod sukkersyge).
- Colchiciner (medicin, der bruges mod urinsyregigt (podagra)).

#### **Brug af Lescol/Lescol XL sammen med mad og drikke**

Du kan tage Lescol/Lescol XL sammen med eller uden mad.

### **Graviditet og amning**

Du må ikke tage Lescol/Lescol XL, hvis du er gravid eller ammer, da det aktive stof kan skade dit ufødte barn, og det ikke vides, om det udskilles i modermælk. Hvis du er gravid, skal du kontakte lægen eller apoteket, inden du tager Lescol/Lescol XL. Du skal bruge sikker prævention, så længe du tager Lescol/Lescol XL.

Hvis du bliver gravid, mens du tager medicinen, skal du stoppe med at tage Lescol/Lescol XL og tale med lægen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ingen oplysninger om, hvordan Lescol/Lescol XL påvirker evnen til at køre bil og betjene maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Lescol/Lescol XL**

[Udfyldes nationalt]

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE LESCOL/LESCOL XL**

Tag altid Lescol/Lescol XL nøjagtigt efter lægens anvisninger. Den anbefalede dosis må ikke overskrides.

Din læge vil anbefale dig at følge en diæt med lavt kolesterolindhold. Fortsæt med denne diæt, så længe du tager Lescol/Lescol XL.

Den sædvanlige dosis er:

- Dosis til voksne er mellem 20 mg og 80 mg daglig og afhænger af, hvor meget dit kolesterol skal sænkes. Din læge kan foretage dosisjusteringer med intervaller på 4 uger eller længere.
- Til børn (9 år og derover) er den sædvanlige startdosis 20 mg daglig. Den maksimale daglige dosis er 80 mg. Lægen kan foretage dosisjusteringer med 6 ugers intervaller.

Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange Lescol-kapsler eller Lescol XL-tabletter du skal tage.

Alt efter hvordan du reagerer på behandlingen, vil din læge måske foreslå en højere eller lavere dosis.

Hvornår du skal tage Lescol/Lescol XL

Hvis du tager Lescol en gang daglig, skal du tage din dosis om aftenen eller ved sengetid.

Hvis du tager Lescol to gange daglig, skal du tage en kapsel om morgnen og en kapsel om aftenen ved sengetid.

Hvis du tager Lescol XL-depottabletter, kan du tage din dosis når som helst på dagen.

Lescol/Lescol XL kan tages sammen med eller uden mad. De skal synkes hele med et glas vand.

### **Hvis du har taget for mange Lescol/Lescol XL**

Hvis du ved et uheld har taget for meget Lescol/Lescol XL, skal du straks kontakte lægen. Du kan have behov for lægebehandling.

### **Hvis du har glemt at tage Lescol/Lescol XL**

Tag én dosis, så snart du kommer i tanke om det. Lad dog være med at tage den, hvis der er mindre end 4 timer til din næste dosis. I så fald skal du tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Lescol/Lescol XL**

For at bibeholde fordelene ved din behandling må du ikke holde op med at tage Lescol/Lescol XL, medmindre du har aftalt det med din læge. Du skal blive ved med at tage Lescol/Lescol XL som

anvist for at holde mængden af dit "dårlige" kolesterol nede. Lescol/Lescol XL vil ikke helbrede din tilstand, men det hjælper med at kontrollere den. Det er nødvendigt at kontrollere dine kolesteroltal regelmæssigt for at følge dine fremskridt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. BIVIRKNINGER

Lescol/Lescol XL kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelige bivirkninger: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

Ikke almindelige bivirkninger: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter

Sjældne bivirkninger: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

Meget sjældne bivirkninger: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data.

Nogle sjældne eller meget sjældne bivirkninger kan være alvorlige. Søg lægehjælp med det samme.

- hvis du har uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed. Dette kan være tidlige tegn på en muskelnedbrydning, som kan være alvorlig. Det kan undgås, hvis din læge afbryder din behandling med fluvastatin så hurtigt som muligt. Disse bivirkninger er også set med anden medicin af denne type (statiner).
- hvis du bliver usædvanligt træt eller får feber, får gulfarvning af hud og øjne eller mørkfarvet urin (tegn på leverbetændelse).
- hvis du har tegn på hudreaktioner som fx hududslæt, nældefeber, rødme, kløe, hævelser i ansigt, øjenlåg og læber.
- hvis du har hævelser i huden, vejrtrækningsbesvær, svimmelhed (tegn på en alvorlig allergisk reaktion).
- hvis du bløder eller får blå mærker lettere end normalt (tegn på nedsat antal blodplader).
- hvis du får røde eller lilla sår på huden (tegn på betændelse i blodårene).
- hvis du får et rødt, plettet udslæt, hovedsagelig i ansigtet, som kan være ledsaget af træthed, feber, kvalme, appetitløshed (tegn på en lupus erythematosus-lignende reaktion).
- hvis du får stærke smerter øverst i maven (tegn på betændelse i bugspytkirtlen).

Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, skal du omgående fortælle det til din læge.

Andre bivirkninger: Tal med din læge, hvis du er bekymret.

Almindelige:

Søvnbesvær, hovedpine, mavebesvær, mavesmerter, kvalme.

Meget sjældne:

Snurren eller følelsesløshed i hænder og fødder, unormal eller nedsat følesans.

Andre bivirkninger:

- Søvnforstyrrelser herunder søvnløshed og mareridt
- Hukommelsestab
- Seksuelle problemer
- Depression
- Vejrtrækningsproblemer herunder vedvarende hoste og/eller åndenød eller feber

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### 5. OPBEVARING

[Udfyldes nationalt]

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Lescol/Lescol XL efter den udløbsdato, der står på pakning og blisterkort. [Udfyldes nationalt]

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPYSNINGER

### Lescol/Lescol XL indeholder:

- Aktivt stof: fluvastatinnatrium  
Hver Lescol 20 mg kapsel indeholder 21,06 mg fluvastatinnatrium svarende til 20 mg fluvastatin, fri syre.  
Hver Lescol 40 mg kapsel indeholder 42,12 mg fluvastatinnatrium svarende til 40 mg fluvastatin, fri syre.  
Hver Lescol XL 80 mg depottablet indeholder 84,24 mg fluvastatin svarende til 80 mg fluvastatin, fri syre.
- Øvrige indholdsstoffer i Lescol 20 mg kapsler:  
[Udfyldes nationalt]

### Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

For information om denne medicin, kontakt din lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

### Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

20 mg og 40 mg kapsler

| <u>Medlemsland</u>                                                                                                                                                                                                                    | <u>Lægemiddel</u>                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Belgien, Cypern, Danmark, Den Tjekkiske Republik, Finland, Frankrig, Grækenland, Holland, Irland, Island, Italien, Malta, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Spanien, Storbritannien, Sverige, Østrig, Luxembourg, Tyskland | Lescol                             |
| Østrig                                                                                                                                                                                                                                | Locol                              |
| Frankrig                                                                                                                                                                                                                              | Fluvastatin Novartis               |
| Tyskland                                                                                                                                                                                                                              | Fractal                            |
| Italien                                                                                                                                                                                                                               | Cranoc                             |
| Portugal                                                                                                                                                                                                                              | Lipaxan, Primesin, Fluvastatina    |
| Spanien                                                                                                                                                                                                                               | Cardiol, Canef                     |
|                                                                                                                                                                                                                                       | Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel |

40 mg kapsler

| <u>Medlemsland</u>                    | <u>Lægemiddel</u> |
|---------------------------------------|-------------------|
| Bulgarien, Estland, Slovenien, Ungarn | Lescol            |

80 mg depottabletter

| <u>Medlemsland</u>                                                                                                                                         | <u>Lægemiddel</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Bulgarien, Cypern, Den Tjekkiske Republik, Estland, Grækenland, Holland, Irland, Letland, Litauen, Malta, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, | Lescol XL         |

|                                          |                                                                  |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Storbritannien, Ungarn,                  |                                                                  |
| Danmark, Finland, Island, Norge, Sverige | Lescol Depot                                                     |
| Tyskland, Østrig                         | Fluvastatin Novartis                                             |
| Østrig                                   | Lescol MR                                                        |
| Belgien                                  | Lescol Exel                                                      |
| Frankrig                                 | Lescol LP                                                        |
| Luxembourg, Tyskland                     | Locol                                                            |
| Italien                                  | Lescol, Lipaxin, Primesin                                        |
| Portugal                                 | Cardiol XL, Canef                                                |
| Spanien                                  | Lescol Prolib, Liposit Prolib,<br>Vaditon Prolib, Digaril Prolib |

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den**

[Udfyldes nationalt]