

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N) ,
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österreich	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österreich	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österreich	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österreich	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österreich	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österreich	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgien	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Belgien	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgien	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

Belgien	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgien	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Deutschland	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Deutschland	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Zypern	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Zypern	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Zypern	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tschechische Republik	Lescol 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tschechische Republik	Lescol 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tschechische Republik	Lescol XL	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø	Lescol	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

	Dänemark				
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dänemark	Lescol	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dänemark	Lescol Depot	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finnland	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finnland	Lescol XL	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnland	Lescol 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnland	Lescol 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnland	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Frankreich	LESCOL 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex	LESCOL 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

	Frankreich				
Frankreich	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Frankreich	Fractal 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Frankreich	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Frankreich	Fractal 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Frankreich	Lescol LP 80 mg	80 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
France	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Frankreich	Fractal LP 80 mg	80 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Deutschland	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Deutschland	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Deutschland	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Deutschland	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

	Deutschland				
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Deutschland	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Deutschland	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Griechenland	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Griechenland	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Griechenland	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungarn	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungarn	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dänemark	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dänemark	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dänemark	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italien	Lescol	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italien	Lescol	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330	Lipaxan	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

	20126 Milano Italien				
Italien	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italien	Lipaxan	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italien	Primesin	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italien	Primesin	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italien	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italien	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Italien	Lescol 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Italien	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italien	Lipaxan 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Italien	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italien	Primesin 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

	FIN-02130 Espoo Finnland				
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finnland	Lescol XL	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lescol	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lescol	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lescol XL	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegen	LESCOL	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegen	LESCOL	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegen	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Niederlande	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Niederlande	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Niederlande	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Deutschland	Lescol	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Lescol	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Lescol XL	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 20	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 40	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.	Lescol XL	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

	Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal				
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol XL	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	LESCOL 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Rumänien	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	LESCOL 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Rumänien	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	LESCOL XL	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tschechische Republik	Lescol 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Slowakei	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tschechische Republik	Lescol 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Slowakei	Novartis, s.r.o.	Lescol XL 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

	U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tschechische Republik				
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Lescol 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Lescol 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Liposit 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Liposit 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Vaditon 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Vaditon 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A.	Digaril 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen

	Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanien				
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanien	Digaryl 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanien	Lymetel 20 mg	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanien	Lymetel 40 mg	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanien	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanien	Digaryl Prolib 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

Spanien	Laboratorios Andr�maco, S.A. Doctor Zamenhof n� 36 28027 Madrid Spanien	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Schweden	Lescol	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Schweden	Lescol	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Schweden	Lescol Depot	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LESCOL UND ZUGEHÖRIGE NAMEN (SIEHE ANHANG I)

Lescol, ein vollständig synthetischer Cholesterin senkender Wirkstoff, ist ein kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase, der HMG-CoA zu Mevalonat, einer Vorstufe der Sterole, einschließlich Cholesterin, umsetzt. Lescol IR (Lescol zur sofortigen Freisetzung) Kapseln zu 20 mg und zu 40 mg wurden 1993 erstmals registriert. In 2000 erhielt Lescol XL (Lescol Retard) Tabletten zu 90 mg die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen. Lescol 20 mg, 40 mg sind Hartgelatinekapseln und Lescol 80 mg ist eine Filmtablette mit modifizierter Freisetzung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Novartis, schloss das EU-Worksharing-Projekt für die pädiatrische Formulierung am 24. Juli 2007 ab. Der Referenzmitgliedstaat war Deutschland (BfArM). Im Anschluss an das Verfahren reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die genehmigte pädiatrische Formulierung bei allen EU-Mitgliedstaaten ein.

Lescol war Bestandteil der Liste der Produkte zur Vereinheitlichung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die vom CMD(h) nach Artikel 30, Absatz 2, der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG verfasst wurde. Die Vereinheitlichung der Qualitätsaspekte war nicht Teil dieses Verfahrens nach Artikel 30.

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

• Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Der CHMP pflichtete dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei, dass zusätzliche Aussagen zum Ausschluss bestimmter Lipoproteinerkrankungen (z. B. homozygote Varianten einer familiären Hypercholesterinämie und andere Fredrickson-Typen mit prädominanter Hypertriglyzeridämie oder sekundäre Formen einer Hypercholesterinämie) im Abschnitt zur Angabe der Anwendungsgebiete nicht erforderlich sind. Ferner war der CHMP mit dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen einig, keine Empfehlung zur Bewertung von Ursachen einer sekundären Hypercholesterinämie in den Abschnitt zur Angabe der Anwendungsgebiete aufzunehmen. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, das Ansprechen auf eine Ernährungsumstellung und andere Maßnahmen (z. B. Sport, Gewichtsreduktion) zu erwähnen, wurde ebenfalls als akzeptabel erachtet, da er anderen Informationstexten zu Statinprodukten entspricht.

Der CHMP stimmte der folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Formulierung für dieses Anwendungsgebiet zu:

„Ernährungsergänzende Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, wenn das Ansprechen auf eine Ernährungsumstellung und andere nicht-pharmakologische Behandlungen (z. B. Sport, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.“

Kinder und Jugendliche

Das offene Design und das Fehlen einer Placebokontrollgruppe gestattete infolge einiger methodischer Einschränkungen keine solide Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Population. Darüber hinaus wurde im Rahmen des Pädiatrischen EU-Worksharing-Projekts keine pädiatrische Indikation erteilt, und es wurden für dieses Verfahren nach Artikel 30 keine neuen klinischen Daten vorgelegt. Der CHMP beschloss daher, dass die zur Verfügung stehenden klinischen Daten nicht als angemessene Belegdaten für die Angabe einer pädiatrischen Indikation betrachtet werden können.

• Sekundäre Prävention schwerer kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) nach perkutaner Koronarintervention (PCI)

Die Indikation Sekundärprävention bei Patienten nach PCI beruht auf der „Lescol Intervention Prevention“-Studie (LIP-Studie, LIPS). In der LIPS (Studie LES-EUR-01) wurde untersucht, ob eine

Therapie mit Fluvastatin das Langzeitrisiko von MACE (d. h. Herztod, nicht tödlicher Herzinfarkt (MI) und Revaskularisierung der Herzkranzgefäße) bei KHK-Patienten nach einer erfolgreichen PCI senkt. Die Inzidenz von MACE war unter Fluvastatin 21,4 % und bei Placebogabe 26,7 %. Beruhend auf der Cox-Regressionsanalyse betrug das geschätzte Risikoverhältnis für MACE 0,78, was einer statistisch signifikanten Verringerung des MACE-Risikos um 22 % bei in der Lescol-Gruppe behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe entsprach. Auch die Risikoverhältnisse bei Herztod (RR 0,53) und Herztod oder nicht tödlichem MI (RR =,69) lagen unter 1, aber die Studie war statistisch nicht zur Untersuchung dieser Endpunkte ausgelegt. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Gesamtcholesterinspiegel zum Baselinezeitpunkt.

Insgesamt war Lescol sicher und gut verträglich, und das beobachtete Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten Profil der unerwünschten Ereignisse.

Der CHMP stimmte der folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Formulierung für dieses Anwendungsgebiet zu:

„Sekundäre Prävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) nach perkutaner Koronarintervention (PCI) (siehe Abschnitt 5.1)“.

Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

• Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Empfehlungen zur Anfangsdosis

Der CHMP pflichtete bei, dass die vorgelegten klinischen Daten die vorgeschlagene Anfangsdosis von 40 mg bei Patienten, bei denen eine Verringerung des LDL-C um ≥ 25 % erforderlich ist, begründen. Was die Wirksamkeit anbetrifft, erreichte die Dosis zu 80 mg nach 24 Wochen eine zuverlässige Senkung des LDL-C um mindestens 30 % im Vergleich zum Baselinewert. Eine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Analyse der gepoolten klinischen Studiendatenbanken mit Registrierungsstudien mit Lescol IR oder Lescol XL zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, LDL-Reduktionen von ≥ 25 % zu erreichen, bei einer Fluvastatin-Tagesdosis zu 20 mg moderat ist. Außerdem ist die relative Senkung des LDL-C auch bei verschiedenen LDL-C-Baselinewerten ähnlich. Der CHMP empfahl deshalb, dass eine auf 80 mg pro Tag hochtitrierte Anfangsdosis von 40 mg unter Berücksichtigung des Ansprechens des Patienten von den Gesichtspunkten der Wirksamkeit und Sicherheit her angemessener wäre. Dies entspricht auch allen anderen Empfehlungen zur Dosierung von Statinen.

Der CHMP stimmte der folgenden Formulierung für eine flexible Anfangsdosis von 40-80 mg zu:

„Der empfohlene Dosisbereich beträgt 20 bis 80 mg pro Tag. Bei Patienten, bei denen der Richtwert zur Senkung des LDL-C bei < 25 % liegt, kann eine Anfangsdosis zu 20 mg in Form einer am Abend einzunehmenden Kapsel angewendet werden. Bei Patienten, bei denen der Richtwert zur Senkung des LDL-C bei ≥ 25 % liegt, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg in Form einer am Abend einzunehmenden Kapsel. Die Dosis kann auf 80 mg täglich hochtitriert werden. Diese Menge wird als Einzeldosis (eine Lescol XL Tablette) zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages oder als eine Kapsel zu 40 mg zweimal täglich (eine morgens und eine abends) eingenommen.“

Gleichzeitige Behandlung mit anderen lipidmodifizierten Arzneimitteln

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte veröffentlichte Belegdaten für die Wirksamkeit und Sicherheit von Lescol/Lescol XL in Kombination mit Nikotinsäure, Cholestyramin oder Fibraten ein. Da bei Patienten, die andere HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren zusammen mit Fibraten oder Niacin erhielten, ein erhöhtes Myopathierisiko festgestellt worden ist, ist bei Anwendung solcher Kombinationen Vorsicht angezeigt.

Der folgende, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Wortlaut wurde vom CHMP als akzeptabel erachtet:

„Lescol ist als Monotherapie wirksam. Wird Lescol in Kombination mit Cholestyramin oder anderen Resinen angewendet, müssen zwischen der Einnahme des Resins und der Einnahme des

Lescol mindestens 4 Stunden liegen, um eine maßgebliche Wechselwirkung infolge der Bindung des Wirkstoffs an das Resin zu vermeiden. Bei Patienten, bei denen eine gemeinsame Anwendung mit einem Fibrat oder mit Niacin erforderlich ist, müssen der Nutzen und die Risiken einer gleichzeitigen Behandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden (hinsichtlich der Anwendung von Fibraten oder Niacin siehe Abschnitt 4.5).“

- **Sekundäre Prävention schwerer kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) nach perkutaner Koronarintervention (PCI)**

Für die Indikation Prävention einer sekundären KHK bei Patienten nach einer Transkathetertherapie/PCI wurde eine Dosis von 80 mg im Allgemeinen als adäquat betrachtet. In der LIP-Studie, auf die sich diese Indikation beruft, wurde als Anfangsdosis die Fluvastatin-Tagesdosis zu 80 mg (d. h. Lescol IR 40 mg BID) angewendet.

Der CHMP stimmte der folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Formulierung zu:

„Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner koronarer Intervention ist eine Tagesdosis von 80 mg angemessen.“

Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels und Mahlzeiten

In den EU-Mitgliedstaaten besteht weitgehend einheitlich die Empfehlung, dass Lescol-Kapseln unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden können.

Dosistitritationsintervalle

Die Daten zur Senkung des LDL-C zu verschiedenen Zeitpunkten ausgehend von der gepoolten Wirksamkeitsanalyse aus dem Registrierungsprogramm für Lescol XL befürworten folgende Empfehlung:

„Die maximale lipidsenkende Wirkung einer Dosis wird innerhalb von 4 Wochen erreicht. Zwischen Dosisanpassungen sind Zeitabstände von mindestens 4 Wochen einzuhalten.“

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Geringfügige Modifikationen des Wortlauts aus dem Worksharing-Projekt spiegeln die pädiatrischen Daten wider und wurden als akzeptabel erachtet.

Der CHMP stimmte folgendem Wortlaut zu:

„Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

„Vor Beginn einer Behandlung mit Lescol/Lescol XL bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist der Patient/die Patientin auf eine cholesterinsenkende Standardernährung zu setzen, die während der Behandlung beizubehalten ist.

Die empfohlene Anfangsdosis besteht aus einer Lescol Kapsel zu 20 mg. Zwischen Dosisanpassungen sind Zeitabstände von 6 Wochen einzuhalten. Die Dosen sind entsprechend dem LDL-C-Baselinewert, dem individuellen Patienten und dem empfohlenen Therapieziel anzupassen. Die angewendete maximale Tagesdosis beträgt 80 mg, entweder als Lescol Kapseln zu 40 mg zweimal täglich oder als eine Lescol Tablette zu 80 mg einmal täglich.

Die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Cholestyramin oder Fibraten bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Lescol/Lescol XL wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.“

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen bei älteren Patienten sind in den Mitgliedstaaten durchgehend insofern einheitlich, als keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Leberfunktionsstörung

Der Abschnitt 4.2 sowie die Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 wurden durch den Hinweis ergänzt, dass Lescol/Lescol XL bei Patienten mit aktiver Leberkrankheit oder ungeklärter, persistierender Erhöhung der Serumtransaminasen gegenindiziert ist.

Nierenfunktionsstörung

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Analysen aus der gepoolten klinischen Studiendatenbank und der ALERT-Studie mit Lescol lieferten weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fluvastatin 40-80 mg bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Es können jedoch keine angemessene Schlussfolgerungen hinsichtlich des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Dosen >40 mg bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion getroffen werden, weil ein direkter Dosisstufenvergleich zwischen Lescol 40 mg pro Tag und Lescol 80 mg pro Tag nicht möglich und die Prüfpopulation aus Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion beschränkt war. Dessen ungeachtet geht aus den verfügbaren Daten hervor, dass hinsichtlich Lescol im Vergleich zu Placebo bei allen Nierenfunktionskategorien keine ernsten Sicherheitsbedenken vorliegen. Es besteht daher kein offensichtlicher Grund, eine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion als Gegenanzeige für Dosen >40 mg zu betrachten, aber es wäre angemessen, bei Einleitung einer Behandlung mit solchen Dosen Vorsicht walten zu lassen.

Ausgehend von der vom CHMP erteilten Empfehlung wurde folgender Wortlaut vereinbart:

„Eingeschränkte Nierenfunktion

Lescol/Lescol XL wird über die Leber ausgeschieden und weniger als 6 % der angewendeten Dosis im Urin.“ Bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz bleibt die Pharmakokinetik von Fluvastatin unverändert. Es sind bei diesen Patienten daher keine Dosisanpassungen erforderlich. Aufgrund der begrenzten Erfahrungen mit Dosen >40 mg pro Tag bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL <0,5 ml/s bzw. 30 ml/Min.), ist bei Einleitung einer Behandlung mit solchen Dosen Vorsicht angezeigt.“

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Lescol/Lescol XL ist in allen EU-Mitgliedstaaten einheitlich bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf Fluvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile und bei Patienten mit aktiver Leberkrankheit oder ungeklärter, persistierender Erhöhung der Serumtransaminasen gegenindiziert. Was die Möglichkeit einer Teratogenität bei Statinen als Klasse anbelangt, so wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Anwendung während der Schwangerschaft für Statine, einschließlich Fluvastatin, als negativ erachtet, was die Gegenanzeige bei einer Schwangerschaft rechtfertigt.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Ansicht des CHMP gibt es Gründe dafür, die Empfehlungen hinsichtlich der Leberfunktionsprüfung, die im letzten Jahrzehnt/den letzten Jahrzehnten in der klinischen Praxis durchgeführt wurden, aufrechtzuerhalten, wenngleich verschiedene Experten in jüngerer Zeit von einer Routineüberwachung der Transaminasen abgeraten haben.

Der hinsichtlich der Empfehlungen zur Skelettmuskulatur vorgeschlagene Wortlaut spiegelt den Wortlaut wider, der derzeit in der Mehrzahl der EU-Mitgliedstaaten implementiert ist, und entspricht verschiedenen veröffentlichten empfohlenen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Skelettmuskulatur. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde unter Zustimmung des CHMP durch den Hinweis ergänzt, dass im Rahmen der Anwendungsbeobachtung bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvastatin und Ciclosporin isolierte Fälle von Myopathie aufgetreten sind, sowie durch den Hinweis auf die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin und Colchizinen. Die besondere Bezugnahme auf Herztransplantationen und Ciclosporin scheint durch den allgemeinen Hinweis hinsichtlich der Anwendung von Immunsuppressiva ausreichend abgedeckt.

Ausgehend vom Bericht der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) über die Assoziation von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wurde dieser Abschnitt außerdem mit einem Hinweis auf interstitielle Lungenkrankheit ergänzt. Der CHMP war mit dem vorgeschlagenen Wortlaut für die pädiatrische Population in Übereinstimmung mit dem im Rahmen des EU-Worksharing-Projekts vereinbarten Wortlaut einverstanden.

Wie in diesem Abschnitt erwähnt, sind über Lescol bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) keine klinischen Daten verfügbar.

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Wechselwirkungen mit Nahrung waren **auf Grapefruitsaft beschränkt**.

Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen pflichtete bei, dass die Gegenanzeige medizinisch gerechtfertigt ist, da eine Gefährdung des Fetus (oder des gestillten Neugeborenen) bei Statinen nicht ausgeschlossen werden kann. Es wurden die Empfehlungen ergänzt, dass Frauen im gebärfähigen Alter wirksame Empfängnisverhütung praktizieren müssen und dass die Behandlung bei Frauen, die während der Behandlung mit Lescol/Lescol XL schwanger werden, abzusetzen ist.

In den meisten EU-Mitgliedstaaten ist Lescol/Lescol XL bei stillenden Frauen gegenindiziert, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ergänzte einen Hinweis auf diesen Sachverhalt.

Abschnitt 4.7 - Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurde der Hinweis ergänzt, dass keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt worden sind.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Die derzeit genannten Nebenwirkungen sind in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in den EU-Mitgliedstaaten einheitlich wiedergegeben. Eine Ausnahme bilden anaphylaktische Reaktionen, die erst kürzlich hinzugefügt wurden. Die Produktinformationen (PI) wurden entsprechend des Berichts der PhVWP des CHMP über HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren aktualisiert und durch folgende Nebenwirkungen ergänzt, die bei einigen Statinen berichtet worden sind: Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume, Gedächtnisverlust, Störung der Sexualfunktion, Depression, außergewöhnliche Fälle interstitieller Lungenkrankheit, vor allem unter Langzeittherapie. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fügte außerdem den Hinweis aus dem EU-Worksharing-Projekt hinzu.

Abschnitt 4.9 - Überdosierung

Da bei einer Statinüberdosierung Auswirkungen auf Leber und Muskeln generell zu erwarten sind, erschien eine allgemeine Empfehlung zur Überwachung der Leberfunktion und des CK-Spiegels angemessen. Die weit gefasste Empfehlung „unterstützende Maßnahmen“ würde gastrointestinale Dekontaminationsmaßnahmen im Bedarfsfall abdecken.

Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften

Aufgrund der Heterogenität der Wiedergabe der klinischen Prüfdaten für Dyslipidämie in den verschiedenen Mitgliedstaaten wurde vorgeschlagen, kurz auf Daten zu Lescol IR aus den gepoolten placebokontrollierten Studien sowie auf Daten aus dem Entwicklungsprogramm für Lescol XL einzugehen. Zur Verbesserung der Klarheit der Angaben und der Anwendungsfreundlichkeit sind die Ergebnisse zum 24-Wochen-Zeitpunkt aus beiden Programmen in Form einer Tabelle mit begrenzter erneuter Erwähnung im Text wiedergegeben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine Zusammenfassung der klinischen Prüfdaten aus der „Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis“-Studie (LCA-Studie) vor, einschließlich eines Hinweises darauf, dass die Signifikanz der angiografischen Befunde nicht bekannt ist.

Am präzisesten erschien eine Zusammenfassung der klinischen Prüfdaten aus der „Lescol Intervention Prevention“-Studie LIP-Studie), die derzeit in den meisten Mitgliedstaaten implementiert ist, und wurde daher vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen. Es wurde der Hinweis ergänzt, dass die Studie bei Patienten nach PCI durchgeführt worden ist.

Mit geringfügigen redaktionellen Änderungen wurden auch die pädiatrischen Informationen aus dem EU-Worksharing-Projekt hinzugefügt.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Der CHMP stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Formulierung zu.

Abschnitt 5.3 - Präklinische Daten zur Sicherheit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde im Rahmen des Verfahrens gebeten, diesen Abschnitt in Form einer Beschreibung der Ergebnisse der präklinischen Studien in kurzen und aussagekräftigen Aussagen entsprechend der Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zusammenzufassen. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde geändert und vom CHMP als akzeptabel erachtet:

„Die konventionellen Studien, einschließlich zur Sicherheit, Pharmakologie, Genotoxizität, Toxizität von Wiederholungsdosen, Karzinogenität und Toxizität in Reproduktionsprüfungen, wiesen, abgesehen von den aufgrund der pharmakologischen Wirkweise zu erwartenden Risiken auf keine sonstigen Risiken für den Patienten hin. In Toxizitätsstudien wurden verschiedene Veränderungen festgestellt, die bei HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren häufig auftreten. Auf der Grundlage der klinischen Beobachtungen werden Leberfunktionsprüfungen bereits empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine darüber hinaus gehende, bei Tieren festgestellte Toxizität war für die Anwendung beim Menschen entweder nicht relevant oder trat bei Verabreichungsmengen auf, welche die Anwendungsmengen beim Menschen überschritten, sodass auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung zu schließen ist. Ungeachtet der theoretischen Überlegungen zur Rolle von Cholesterin bei der embryonalen Entwicklung lieferten tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf ein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial von Fluvastatin.“

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Zweck des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses geprüft,

empfohl der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I), für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass folgende Indikationen von den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten, zur Verfügung stehenden Daten unterstützt werden.

- Ernährungsergänzende Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, wenn das Ansprechen auf eine Ernährungsumstellung und andere nicht-pharmakologische Behandlungen (z. B. Sport, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.
- Sekundäre Prävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).

Der CHMP war der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Belegdaten für die Indikation „*Lescol/Lescol XL ist für die Verlangsamung des Fortschreitens einer koronaren Atherosklerose bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit indiziert*“ klinisch irrelevant waren und daher kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festzustellen war.

Die pädiatrische Indikation wurde während der Bewertung pädiatrischer Daten im Rahmen des EU-Worksharing-Verfahrens nicht erteilt. Da während dieses Harmonisierungsverfahrens keine neuen Daten vorgelegt wurden, bestätigte der CHMP, dass eine pädiatrische Indikation im Rahmen dieses Harmonisierungsverfahrens nach Artikel 30 nicht erteilt werden kann. Jedoch wurden die im Rahmen des EU-Worksharing-Verfahrens vereinbarten Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 durch entsprechende Texthinweise auf die pädiatrische Population ergänzt.

Da die vorliegenden Daten nahelegen, dass für Lescol im Placebovergleich bei keiner Nierenfunktionskategorie ernste Sicherheitsbedenken bestehen, stimmte der CHMP zu, dass Dosen von >40 mg bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht gegenindiziert wären, es aber erforderlich sei, bei der Einleitung einer Behandlung mit solch hohen Dosen Vorsicht walten zu lassen. Was Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ anbelangt, so wurde der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen geändert und vom CHMP als akzeptabel erachtet.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Hartkapseln

Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 40 mg Hartkapseln

Lescol XL und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 80 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fluvastatin (als Fluvastatin-Natrium)

Eine Kapsel Lescol enthält 21,06 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 20 mg Fluvastatin) oder 42,12 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 40 mg Fluvastatin).

Eine Retardtablette Lescol XL enthält 84,24 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 80 mg Fluvastatin).

Sonstige Bestandteile:

[Ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapsel

Retardtablette

[Ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dyslipidämie

Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.

Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit

Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Dyslipidämie

Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lescol/Lescol XL auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte.

Die Anfangs- und die Erhaltungsdosis sollten entsprechend dem LDL-C-Ausgangswert und dem angestrebten Behandlungsziel individuell festgelegt werden.

Der empfohlene Dosisbereich beträgt 20 bis 80 mg/Tag. Bei Patienten, die eine LDL-C-Reduktion um < 25 % benötigen, kann eine Anfangsdosis von 20 mg als eine Kapsel abends gegeben werden. Bei Patienten, die eine LDL-C-Reduktion um \geq 25 % benötigen, liegt die empfohlene Anfangsdosis bei 40 mg in Form einer Kapsel abends. Die Dosis kann auf bis zu 80 mg täglich auftitriert werden,

gegeben in Form einer Einzeldosis (eine Lescol XL Tablette) zu einer beliebigen Tageszeit oder als 40-mg-Kapsel zweimal täglich (eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends).

Die maximale lipidsenkende Wirkung wird unabhängig von der angewendeten Dosis innerhalb von 4 Wochen erreicht. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden.

Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention beträgt die geeignete Dosis 80 mg.

Lescol ist wirksam als Monotherapie. Wenn Lescol in Kombination mit Colestyramin oder anderen Austauschharzen verabreicht wird, sollte das Arzneimittel mindestens 4 Stunden nach dem Austauschharz gegeben werden, um signifikante Wechselwirkungen infolge einer Bindung des Arzneimittels an das Austauschharz zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Fibrat oder Niacin ist es erforderlich, Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sorgfältig zu prüfen (zur Anwendung mit Fibraten oder Niacin siehe Abschnitt 4.5).

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Vor Beginn einer Behandlung mit Lescol/Lescol XL bei Kindern und Jugendlichen ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sollten die Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte.

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei einer Kapsel Lescol zu 20 mg. Dosisanpassungen sollten im Abstand von 6 Wochen erfolgen. Die Dosis sollte entsprechend dem LDL-C-Ausgangswert und dem angestrebten Behandlungsziel individuell festgelegt werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 80 mg entweder als Lescol Kapseln zu 40 mg zweimal täglich oder als Lescol 80 mg Tablette einmal täglich.

Die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Lescol/Lescol XL wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Lescol/Lescol XL wird über die Leber eliminiert, und weniger als 6 % einer verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Eine leichte bis schwere Niereninsuffizienz bleibt ohne Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Fluvastatin. Bei diesen Patienten ist daher keine Dosisanpassung erforderlich. Da es jedoch nur geringe Erfahrung mit Dosen > 40 mg/Tag bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatininclearance < 0,5 ml/s oder 30 ml/min) gibt, sollten solche Dosen mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Lescol/Lescol XL ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder einer unklaren anhaltenden Erhöhung der Transaminasen im Serum kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Population

Es ist keine Dosisanpassung bei dieser Population erforderlich.

Art der Anwendung

Lescol Kapseln und Lescol XL Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden und sind als Ganzes mit einem Glas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Lescol/Lescol XL darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder einer unklaren anhaltenden Erhöhung der Transaminasen im Serum (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Wie bei anderen Lipidsenkern wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn bzw. einer Dosiserhöhung und anschließend in regelmäßigen Abständen die Leberfunktionswerte zu bestimmen. Sollte es zu einem anhaltenden Anstieg der Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts kommen, ist die Behandlung zu beenden. In sehr seltenen Fällen wurde eine möglicherweise arzneimittelbedingte Hepatitis beobachtet, die nach dem Absetzen der Behandlung wieder abgeklungen ist.

Lescol/Lescol XL sollte bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Anamnese oder starkem Alkoholkonsum mit Vorsicht angewendet werden.

Skelettmuskulatur

Während einer Behandlung mit Fluvastatin ist es selten zu einer Myopathie gekommen. Über Myositis und Rhabdomyolyse wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Bei Patienten mit unklaren diffusen Myalgien, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche und/oder einer deutlichen Erhöhung der Kreatinkinase (CK) ist an eine Myopathie, Myositis oder Rhabdomyolyse zu denken. Die Patienten sollten daher angewiesen werden, unklare Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche sofort zu berichten, vor allem bei gleichzeitigem Krankheitsgefühl oder Fieber.

Kreatinkinase-Messungen

Bisher spricht nichts dafür, dass bei asymptomatischen Patienten unter Behandlung mit Statinen die Gesamt-CK-Werte oder andere Muskelenzymwerte im Plasma routinemäßig überwacht werden müssen. Wenn die CK-Werte bestimmt werden müssen, sollte dies nicht nach starker körperlicher Belastung oder bei Vorliegen einer anderen plausiblen Erklärung für eine CK-Erhöhung erfolgen, da die Interpretation der Werte dadurch erschwert wird.

Vor der Behandlung

Wie alle Statine sollte auch Fluvastatin bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse und deren Komplikationen mit Vorsicht verordnet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Fluvastatin sollte in folgenden Situationen eine Messung der Kreatinkinase erfolgen:

- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Hypothyreose
- Erbliche Muskelkrankheiten in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Unter vorangegangener Behandlung mit Statinen oder Fibraten aufgetretene Muskeltoxizität
- Alkoholmissbrauch
- Bei älteren Patienten (Alter > 70 Jahre) sollte die Notwendigkeit einer solchen Messung auf Grundlage des Vorliegens von weiteren prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse ermittelt werden.

In solchen Situationen ist das mit der Behandlung einhergehende Risiko sorgfältig gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Zudem sollte eine klinische Überwachung erfolgen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (> 5x ULN; upper limit of normal; obere Normgrenze), sollte zur Bestätigung der Werte innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine weitere Messung vorgenommen

werden. Falls die CK-Ausgangswerte weiterhin signifikant erhöht sind ($> 5x$ ULN), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Wenn es bei Patienten unter Fluvastatin zu Muskelsymptomen wie Schmerzen, Schwäche oder Krämpfen kommt, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Bei deutlich erhöhten Werten ($> 5x$ ULN) sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei stark ausgeprägten und mit täglichen Beschwerden einhergehenden Muskelsymptomen ist eine Beendigung der Behandlung zu erwägen, auch dann, wenn sich der Anstieg der CK-Werte auf $\leq 5x$ ULN beläuft.

Wenn die Symptome abgeklungen sind und sich die CK-Werte wieder normalisiert haben, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Fluvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin), Fibrate, Nikotinsäure oder Erythromycin in Kombination mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern erhalten hatten, wurde über ein erhöhtes Myopathierisiko berichtet. Nach der Markteinführung wurde unter einer gleichzeitigen Anwendung von Fluvastatin mit Ciclosporin und Fluvastatin mit Colchicinen in Einzelfällen über Myopathie berichtet. Lescol/Lescol XL sollte bei Patienten, die derartige Begleitmedikationen erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurden Einzelfälle von interstitieller Lungenerkrankung im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Die Befunde können Dyspnoe, unproduktiven Husten und eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Bei dem Verdacht, dass der Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, ist die Statin-Therapie abzusetzen.

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Bei Patienten unter 18 Jahren wurden die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren untersucht. Daten zu den Auswirkungen einer Langzeitbehandlung auf die körperliche, intellektuelle und sexuelle Reifung liegen nicht vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Lescol/Lescol XL im Kindesalter im Hinblick auf eine Verminderung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.1).

Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1). Bei präpubertären Kindern sollten die potenziellen Risiken und Vorteile vor der Behandlung sorgfältig abgewogen werden, da die Erfahrung in dieser Altersgruppe sehr begrenzt ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Fluvastatin bei Patienten mit der sehr seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fibrate und Niacin

Die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin mit Bezafibrat, Gemfibrozil, Ciprofibrat oder Niacin (Nikotinsäure) hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin oder der anderen Lipidsenker. Da bei Patienten unter Behandlung mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern in Kombination mit irgendeinem dieser Wirkstoffe ein erhöhtes Myopathie- und/oder Rhabdomyolyserisiko beobachtet wurde, sollten Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung

sorgfältig abgewogen und derartige Kombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicine

In Einzelfällen wurde eine muskelschädigende Wirkung, einschließlich Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Rhabdomyolyse, bei gleichzeitiger Anwendung mit Colchicinen berichtet. Nutzen und Risiko der gleichzeitigen Behandlung sollten sorgfältig abgewogen und derartige Kombinationen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Studien an Nierentransplantationspatienten weisen darauf hin, dass die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin (bis zu einer Dosis von 40 mg/Tag) bei Patienten unter einem stabilen Ciclosporin-Regime nicht in klinisch relevantem Maß erhöht ist. Die Ergebnisse einer anderen Studie, in der nierentransplantierte Patienten unter einem stabilen Ciclosporin-Regime mit Lescol XL Tabletten (80 mg Fluvastatin) behandelt wurden, zeigten, dass die Exposition (AUC) und die Höchstkonzentration (C_{max}) von Fluvastatin gegenüber historischen Daten von gesunden Freiwilligen um das Zweifache erhöht waren. Obwohl diese Anstiege der Fluvastatinspiegel nicht klinisch signifikant waren, sollte diese Kombination mit Vorsicht angewendet werden. Anfangs- und Erhaltungsdosis von Fluvastatin sollten bei Kombination mit Ciclosporin so niedrig wie möglich sein.

Sowohl Lescol Kapseln (40 mg Fluvastatin) als auch Lescol XL Tabletten (80 mg Fluvastatin) hatten bei gleichzeitiger Gabe keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin.

Warfarin und andere Cumarinderivate

In einer Studie an gesunden Freiwilligen hatte die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin und Warfarin (als Einmalgabe) im Vergleich zu Warfarin alleine keine nachteiligen Auswirkungen auf die Warfarin-Konzentrationen im Plasma und die Prothrombinzeit.

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluvastatin und Warfarin oder andere Cumarinderivate erhalten hatten, wurde jedoch sehr selten über vereinzelte Blutungsepisoden und/oder eine verlängerte Prothrombinzeit berichtet. Bei Patienten, die Warfarin oder andere Cumarinderivate erhalten, sollte daher zu Beginn der Behandlung mit Fluvastatin, bei Absetzen der Behandlung sowie bei Dosisänderungen die Prothrombinzeit kontrolliert werden.

Rifampicin (Rifampin)

Die Anwendung von Fluvastatin bei gesunden Freiwilligen, die mit Rifampicin (Rifampin) vorbehandelt wurden, ging mit einer um etwa 50 % verminderten Bioverfügbarkeit von Fluvastatin einher. Obwohl bisher keine klinischen Hinweise auf eine Veränderung der lipidsenkenden Wirkung von Fluvastatin vorliegen, kann bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit Rifampicin (z. B. zur Behandlung einer Tuberkulose) eine entsprechende Anpassung der Dosis von Fluvastatin erforderlich sein, um eine zufriedenstellende Senkung der Lipidspiegel zu gewährleisten.

Orale Antidiabetika

Bei Patienten, die zur Behandlung eines nicht insulinabhängigen (Typ 2) Diabetes mellitus (NIDDM) orale Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid [Glyburid], Tolbutamid) erhalten, führt die zusätzliche Gabe von Fluvastatin nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Blutzuckerkontrolle. Bei NIDDM-Patienten unter Behandlung mit Glibenclamid (n = 32) führte die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin (40 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen) zu einer Erhöhung der mittleren C_{max} , der AUC und der $t_{1/2}$ von Glibenclamid um etwa 50 %, 69 % bzw. 121 %. Glibenclamid (5 bis 20 mg täglich) induzierte einen Anstieg der mittleren C_{max} und AUC von Fluvastatin um 44 % bzw. 51 %. In dieser Studie waren keine Veränderungen der Glucose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel festzustellen. Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Glibenclamid (Glyburid) und Fluvastatin sind jedoch weiterhin in geeigneter Weise zu überwachen, wenn die Dosis von Fluvastatin auf 80 mg täglich erhöht wird.

Ionenaustauscherharze

Fluvastatin sollte mindestens 4 Stunden nach dem Austauscherharz (z. B. Colestyramin) angewendet werden, um signifikante Wechselwirkungen infolge einer Bindung des Arzneimittels an das Austauscherharz zu vermeiden.

Fluconazol

Bei gesunden Freiwilligen, die mit Fluconazol (CYP2C9-Hemmer) vorbehandelt wurden, kam es nach der Gabe von Fluvastatin zu einem Anstieg der Exposition und der Plasmaspitzenpiegel von Fluvastatin um etwa 84 % bzw. 44 %. Obwohl es keine klinischen Hinweise auf ein geändertes Sicherheitsprofil von Fluvastatin bei Patienten, die 4 Tage mit Fluconazol vorbehandelt wurden, gab, sollte Fluvastatin nur mit Vorsicht gemeinsam mit Fluconazol angewendet werden.

Histamin-H2-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer

Die gleichzeitige Gabe von Fluvastatin mit Cimetidin, Ranitidin oder Omeprazol führt zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Fluvastatin, die jedoch nicht klinisch relevant ist.

Phenytoin

Das Ausmaß der Änderungen in der Pharmakokinetik von Phenytoin bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvastatin ist relativ gering und klinisch nicht signifikant. Daher ist eine routinemäßige Überwachung des Plasmaspiegels von Phenytoin während der gleichzeitigen Anwendung von Fluvastatin ausreichend.

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Gabe von Fluvastatin mit Propranolol, Digoxin, Losartan oder Amlodipin kommt es nicht zu klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Auf Grundlage der pharmakokinetischen Daten ist keine spezielle Überwachung oder Dosisanpassung erforderlich, wenn Fluvastatin gemeinsam mit diesen Wirkstoffen angewendet wird.

Itraconazol und Erythromycin

Die gleichzeitige Anwendung von Fluvastatin mit den hoch wirksamen Cytochrom-P450-(CYP-)3A4-Hemmern Itraconazol und Erythromycin hat nur einen minimalen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin. Da dieses Enzym nur in geringem Maß an der Verstoffwechslung von Fluvastatin beteiligt ist, dürfte ein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Fluvastatin durch andere CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ciclosporin) unwahrscheinlich sein.

Grapefruitsaft

Da Fluvastatin nicht mit anderen CYP3A4-Substraten in Wechselwirkung tritt, dürfte es zwischen Fluvastatin und Grapefruitsaft nicht zu Wechselwirkungen kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Fluvastatin während der Schwangerschaft vor.

Da HMG-CoA-Reduktasehemmer die Synthese von Cholesterin und möglicherweise von anderen biologisch aktiven Cholesterinderivaten reduzieren, könnte es im Fall einer Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Feten kommen. Aus diesem Grund ist Lescol/Lescol XL während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Falls eine Patientin während der Einnahme von Lescol/Lescol XL schwanger wird, ist die Behandlung zu beenden.

Stillzeit

Basierend auf den präklinischen Daten ist zu erwarten, dass Fluvastatin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es gibt keine hinreichenden Informationen über die Wirkungen von Fluvastatin bei Neugeborenen/Säuglingen.

Lescol/Lescol XL ist bei stillenden Müttern kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen von Fluvastatin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen bestehen in milden gastrointestinalen Symptomen, Insomnie und Kopfschmerzen.

Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben beruhen dabei auf der folgenden Definition: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich berichteter Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten:	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Sehr selten:	Parästhesie, Dysästhesie, Hypästhesie, die auch in Verbindung mit der zugrunde liegenden Hyperlipidämie auftreten können
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten:	Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Übelkeit
Sehr selten:	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten:	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria
Sehr selten:	Andere Hautreaktionen (z. B. Ekzem, Dermatitis, bullöses Exanthem), Gesichtsoedem, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten:	Myalgie, Muskelschwäche, Myopathie
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Insomnie und Alpträume
- Gedächtnisverlust

- Sexualstörungen
- Depression
- Einzelfälle von interstitieller Lungenerkrankung, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Das Sicherheitsprofil von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, das bei 114 Patienten zwischen 9 und 17 Jahren innerhalb von zwei offenen, nicht vergleichenden klinischen Studien untersucht wurde, fiel ähnlich aus wie bei erwachsenen Patienten. Auswirkungen auf das Wachstum und die sexuelle Reifung haben sich in keiner der beiden Studien gezeigt. Die Studien waren jedoch kaum geeignet, eine Auswirkung der Behandlung auf diese Bereiche festzustellen.

Untersuchungen

Mit HMG-CoA-Reduktasehemmern und anderen Lipidsenkern wurden Anomalien der biochemischen Leberfunktionswerte in Zusammenhang gebracht. Auf Grundlage einer gepoolten Analyse von kontrollierten klinischen Studien kam es zu bestätigten Anstiegen der Alaninaminotransferase- oder Aspartataminotransferasespiegel auf mehr als das Dreifache der ULN bei 0,2 % der Patienten unter Lescol Kapseln 20 mg/Tag, 1,5 % bis 1,8 % der Patienten unter Lescol Kapseln 40 mg/Tag, 1,9 % der Patienten unter Lescol XL Tabletten 80 mg/Tag und 2,7 % bis 4,9 % der Patienten unter Lescol Kapseln 40 mg zweimal täglich. Die Mehrzahl der Patienten mit diesen abnormen Werten zeigte dabei keine Symptome. Zu ausgeprägten Anstiegen der CK-Spiegel auf mehr als das Fünffache der ULN ist es nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten gekommen (0,3 bis 1,0 %).

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung mit einer Überdosierung von Fluvastatin ist bisher begrenzt. Für den Fall einer Überdosierung von Lescol/Lescol XL steht keine spezielle Behandlung zur Verfügung. Sollte es zu einer Überdosierung kommen, ist der Patient symptomatisch zu behandeln, falls nötig sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Die Leberfunktionswerte und CK-Spiegel im Serum sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, ATC-Code: C10A A04

Fluvastatin ist ein vollsynthetischer cholesterinsenkender Wirkstoff, der die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv hemmt. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonsäure, einer Vorstufe der Sterole, zu denen auch das Cholesterin gehört. Fluvastatin wirkt hauptsächlich in der Leber und liegt als Razemat zweier Erythro-Enantiomere vor, wobei eines dieser Enantiomere für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist. Die Hemmung der Cholesterinbiosynthese führt zu einer Senkung des Cholesteringehalts in Leberzellen, wodurch die Synthese von LDL-Rezeptoren stimuliert und damit die Aufnahme von LDL-Partikeln erhöht wird. Diese Mechanismen bewirken letztlich eine Senkung der Cholesterinkonzentration im Plasma.

Lescol/Lescol XL bewirkt bei Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie eine Verminderung der Gesamt-C-, LDL-C-, Apo-B- und der Triglyceridspiegel sowie eine Anhebung der HDL-C-Spiegel.

In 12 placebokontrollierten Studien an Patienten mit Hyperlipoproteinämie des Typs IIa oder IIb erfolgte bei 1.621 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen eine Monotherapie mit Lescol in täglichen Dosierungen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (40 mg zweimal täglich). In einer

Analyse nach 24 Wochen hat sich gezeigt, dass Tagesdosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg eine dosisabhängige Verminderung der Gesamt-C-, LDL-C-, Apo-B- und der Triglyceridspiegel sowie einen Anstieg der HDL-C-Spiegel bewirkt hatten (siehe Tabelle 2).

Lescol XL wurde im Rahmen von drei pivotalen Studien, in denen eine aktive Behandlung über 24 Wochen erfolgte, bei mehr als 800 Patienten angewendet und mit Lescol 40 mg einmal oder zweimal täglich verglichen. Bei Anwendung als einzelne Tagesdosis von 80 mg verminderte Lescol XL signifikant die Gesamt-C-, LDL-C-, Triglycerid-(TG-) und Apo-B-Spiegel (siehe Tabelle 2).

Das therapeutische Ansprechen wird innerhalb von zwei Wochen gut erreicht, das maximale Ansprechen innerhalb von vier Wochen. Nach einer Therapie über vier Wochen lag die mediane Verminderung des LDL-C bei 38 %, und in Woche 24 (Endpunkt) belief sich die mediane LDL-C-Senkung auf 35 %. Außerdem wurden signifikante Anstiege der HDL-C-Werte verzeichnet.

Tabelle 2 Mediane prozentuale Veränderung der Lipidwerte zwischen Studienbeginn und Woche 24
Placebokontrollierte Studien (Lescol) und verumkontrollierte Studien (Lescol XL)

Dosis	Gesamt-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Alle Patienten										
Lescol 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Lescol 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Lescol 40 mg zweimal täglich ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol XL 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
TG-Ausgangswert ≥ 200 mg/dl										
Lescol 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Lescol 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Lescol 40 mg zweimal täglich ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol XL 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Daten zu Lescol aus 12 placebokontrollierten Studien

² Daten zu Lescol XL 80 mg Tabletten aus drei 24-wöchigen kontrollierten Studien

In der Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) wurde bei Patienten und Patientinnen (35 bis 75 Jahre alt) mit koronarer Herzkrankheit und LDL-C-Ausgangsspiegeln von 3,0 bis 4,9 mmol/l (115 bis 190 mg/dl) die Wirkung von Fluvastatin auf Koronaratherosklerose mittels quantitativer Koronarangiographie beurteilt. In dieser randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie wurden 429 Patienten entweder mit Fluvastatin 40 mg/Tag oder mit Placebo behandelt. Die Koronarangiogramme wurden bei Studienbeginn sowie nach einer Behandlung über 2,5 Jahre ausgewertet. Dabei lagen 340 auswertbare Angiogramme von insgesamt 429 Patienten vor. Die Messung der Veränderung des minimalen Lumendurchmessers hat ergeben, dass die Behandlung mit Fluvastatin über einen Zeitraum von 2,5 Jahren das Fortschreiten von koronaren atherosklerotischen Läsionen um 0,072 mm verlangsamt (Fluvastatin -0,028 mm vs. Placebo - 0,100 mm) (95 %-Konfidenzintervalle für den Behandlungsunterschied von -0,1222 bis -0,022 mm). Es wurde kein direkter Zusammenhang zwischen den angiographischen Befunden und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt.

In der Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) wurde die Wirkung von Fluvastatin auf schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE; major adverse cardiac events, d. h. Herztod, nichttödlicher Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht, die sich zuvor einer erfolgreichen perkutanen Koronarintervention unterzogen hatten. An

der Studie nahmen Patienten und Patientinnen (18 bis 80 Jahre alt) mit Gesamt-C-Ausgangswerten in einem Bereich von 3,5 bis 7,0 mmol/l (135 bis 270 mg/dl) teil.

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bewirkte Fluvastatin (n = 844), verabreicht mit einer Dosis von 80 mg täglich über 4 Jahre, eine signifikante Reduktion des Risikos eines ersten MACE um 22 % (p = 0,013) gegenüber Placebo (n = 833). Der primäre Endpunkt „MACE“ trat bei 21,4 % der mit Fluvastatin behandelten Patienten auf gegenüber 26,7 % der mit Placebo behandelten Patienten (absolute Risikodifferenz: 5,2 %, 95 %-Konfidenzintervalle: 1,1 bis 9,3). Diese günstigen Wirkungen waren besonders bemerkenswert bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung.

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lescol und Lescol XL bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 16 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren im Rahmen von zwei offenen, nichtkontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei erhielten 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) Fluvastatin entweder als Lescol Kapseln (20 mg/Tag bis 40 mg zweimal täglich) oder als Lescol XL 80 mg Retardtabletten einmal täglich. Das Dosistitrationsschema beruhte dabei auf dem Ansprechen der LDL-C-Werte.

In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9 bis 12 Jahren mit einem LDL-C-Spiegel über der 90. Altersperzentile und einem Elternteil mit primärer Hypercholesterinämie sowie entweder einer vorzeitigen ischämischen Herzerkrankung in der Familienanamnese oder Sehnenxanthom aufgenommen. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert lag bei 226 mg/dl entsprechend 5,8 mmol/l (Bereich: 137 – 354 mg/dl, entsprechend 3,6 – 9,2 mmol/l). Die Behandlung wurde bei allen Patienten mit Lescol 20 mg Kapseln täglich eingeleitet, wobei diese Dosis im Abstand von 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich (40 mg zweimal täglich) erhöht wurde, um einen LDL-C-Zielwert von 96,7 bis 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l bis 3,2 mmol/l) zu erreichen.

In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten zwischen 10 und 16 Jahren aufgenommen, bei denen ein LDL-C-Wert > 190 mg/dl (entsprechend 4,9 mmol/l) oder ein LDL-C-Wert > 160 mg/dl (entsprechend 4,1 mmol/l) sowie mindestens ein Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit oder ein LDL-C-Wert > 160 mg/dl (entsprechend 4,1 mmol/l) sowie ein nachgewiesener LDL-Rezeptordefekt vorlagen. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert betrug 225 mg/dl, entsprechend 5,8 mmol/l (Bereich: 148 - 343 mg/dl, entsprechend 3,8 - 8,9 mmol/l). Die Behandlung wurde bei allen Patienten mit Lescol 20 mg Kapseln täglich eingeleitet, wobei diese Dosis im Abstand von 6 Wochen auf 40 mg täglich und dann auf 80 mg täglich (Lescol 80 mg XL Tablette) erhöht wurde, um einen LDL-C-Zielwert von < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) zu erreichen. 70 Patienten waren pubertär oder postpubertär (n = 69 ausgewertet im Hinblick auf Wirksamkeit).

In der ersten Studie (an präpubertären Jungen) senkte Lescol mit Tagesdosen zwischen 20 und 80 mg die Gesamt-C- und LDL-C-Spiegel im Plasma um 21 % bzw. 27 %. Im Mittel wurde ein LDL-C-Wert von 161 mg/dl, entsprechend 4,2 mmol/l erreicht (Bereich: 74 – 336 mg/dl, entsprechend 1,9 – 8,7 mmol/l). In der zweiten Studie (an pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) bewirkten Lescol-Tagesdosen zwischen 20 und 80 mg eine Verminderung der Gesamt-C- und LDL-C-Spiegel im Plasma um 22 % bzw. 28 %. Der im Mittel erreichte LDL-C-Wert belief sich auf 159 mg/dl, entsprechend 4,1 mmol/l (Bereich: 90 - 295 mg/dl, entsprechend 2,3 – 7,6 mmol/l).

Bei den meisten Patienten in beiden Studien (83 % in der ersten Studie und 89 % in der zweiten Studie) erfolgte eine Dosistitration bis zur Tageshöchstdosis von 80 mg. Zum Zeitpunkt des Studienendpunkts hatten 26 – 30 % der Patienten in beiden Studien den LDL-C-Zielwert von < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fluvastatin wird nach oraler Verabreichung einer Lösung bei nüchternen Freiwilligen rasch und vollständig (98 %) resorbiert. Nach oraler Gabe von Lescol XL sowie im Vergleich zu den Kapseln fällt die Resorptionsrate von Fluvastatin um nahezu 60 % langsamer aus, während sich die mittlere Verweildauer von Fluvastatin um ungefähr 4 Stunden erhöht. Nach einer Mahlzeit wird der Wirkstoff mit einer verminderten Geschwindigkeit resorbiert.

Verteilung

Fluvastatin wirkt hauptsächlich in der Leber, die auch das wichtigste Organ für dessen Verstoffwechslung darstellt. Die auf Grundlage systemischer Blutkonzentrationen ermittelte absolute Bioverfügbarkeit beträgt 24 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vz/f) des Arzneimittels beträgt 330 Liter. Mehr als 98 % des zirkulierenden Wirkstoffs werden an Plasmaproteine gebunden, und diese Bindung wird weder durch die Konzentration von Fluvastatin noch durch Warfarin, Salizylsäure oder Glyburid beeinflusst.

Biotransformation

Fluvastatin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Im Blut zirkulieren vorrangig Fluvastatin sowie der pharmakologisch inaktive Metabolit N-Desisopropyl-Propionsäure. Die hydroxylierten Metaboliten sind zwar pharmakologisch aktiv, zirkulieren jedoch nicht systemisch. Da mehrere alternative Cytochrom-P450-(CYP450-)Stoffwechselwege für die Biotransformation von Fluvastatin existieren, erweist sich die Metabolisierung von Fluvastatin als relativ unempfindlich gegenüber einer CYP450-Hemmung.

Fluvastatin induzierte ausschließlich eine Hemmwirkung auf die Metabolisierung von Substanzen, die über CYP2C9 verstoffwechselt werden. Obwohl demzufolge die Möglichkeit einer kompetitiven Wechselwirkung zwischen Fluvastatin und CYP2C9-Substraten wie zum Beispiel Diclofenac, Phenytoin, Tolbutamid und Warfarin besteht, deuten die klinischen Daten darauf hin, dass derartige Wechselwirkungen unwahrscheinlich sind.

Elimination

Bei gesunden Freiwilligen werden nach Verabreichung von ³H-Fluvastatin etwa 6 % der Radioaktivität im Urin und 93 % der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden, wobei weniger als 2 % der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität auf Fluvastatin entfallen. Für die Clearance von Fluvastatin aus dem Plasma (CL/f) beim Menschen wurde ein Wert von $1,8 \pm 0,8$ l/min berechnet. Die Plasmakonzentrationen im Steady-State deuten nicht darauf hin, dass es nach Anwendung von 80 mg täglich zu einer Kumulation von Fluvastatin kommt. Nach oraler Gabe von 40 mg Fluvastatin belief sich die terminale Dispositionshalbwertszeit auf $2,3 \pm 0,9$ Stunden.

Merkmale bei Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin sind in der Allgemeinbevölkerung weder alters- noch geschlechtsabhängig. Dennoch wurde bei Frauen und älteren Menschen ein verstärktes Ansprechen auf die Behandlung verzeichnet. Da Fluvastatin überwiegend biliär ausgeschieden wird und einem ausgeprägten präsystemischen Metabolismus unterliegt, könnte es bei Patienten mit Leberinsuffizienz potentiell zu einer Wirkstoffkumulation kommen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Es stehen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern zur Verfügung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die konventionellen Studien einschließlich der Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität wiesen nicht auf andere Risiken für die Patienten hin als solche, die nach dem pharmakologischen Wirkungsmechanismus zu erwarten sind. Eine Reihe von Veränderungen, die für HMG-CoA-Reduktasehemmer üblich sind, wurden in den Toxizitätsstudien identifiziert. Aufgrund der klinischen Beobachtungen werden Leberfunktionstests ohnehin empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Toxizitäten, die bei Tieren beobachtet wurden, waren entweder für den Menschen nicht relevant oder traten bei

Expositionswerten auf, die ausreichend über der maximalen Exposition beim Menschen liegen, was auf eine geringe Relevanz in der klinischen Anwendung hindeutet. Trotz der theoretischen Überlegungen bezüglich der Rolle von Cholesterin in der Entwicklung des Embryo wiesen die tierexperimentellen Studien nicht auf ein embryotoxisches und teratogenes Potenzial von Fluvastatin hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

[Ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[Ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[Ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[Ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Annex 1 - Ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[Ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[Ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Hartkapseln
Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 40 mg Hartkapseln
Lescol XL und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 80 mg Retardtabletten

[Siehe Annex 1 - Ist national auszufüllen]

Fluvastatin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 20 mg Fluvastatin.
Jede Kapsel enthält 40 mg Fluvastatin.
Jede Tablette enthält 80 mg Fluvastatin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[Ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[Ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

[Ist national auszufüllen]

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[Ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Annex 1 - Ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

[Ist national auszufüllen]

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[Ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[Ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Hartkapseln
Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 40 mg Hartkapseln
Lescol XL und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 80 mg Retardtabletten

Fluvastatin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Annex 1 - Ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

[Ist national auszufüllen]

4. CHARGENBEZEICHNUNG

[Ist national auszufüllen]

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Hartkapseln

Lescol und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 40 mg Hartkapseln

Lescol XL und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 80 mg Retardtabletten

[Siehe Annex 1 - Ist national auszufüllen]

Fluvastatin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Lescol/Lescol XL und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Lescol/Lescol XL beachten?
3. Wie ist Lescol/Lescol XL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lescol/Lescol XL aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST LESCOL/LESCOL XL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Lescol/Lescol XL enthält den Wirkstoff Fluvastatin-Natrium, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Statine bekannt sind und die lipidsenkende Arzneimittel darstellen: Sie senken die Fette (Lipide) in Ihrem Blut. Sie werden angewendet bei Patienten, deren Krankheit nicht allein durch Diät und Bewegung kontrolliert werden kann.

- Lescol/Lescol XL ist ein Arzneimittel, das zur **Behandlung von erhöhten Spiegeln von Blutfetten bei Erwachsenen** angewendet wird, insbesondere des gesamten Cholesterins und des sogenannten „schlechten“ oder LDL-Cholesterins, das mit einem erhöhten Risiko für Herzerkrankungen und Schlaganfall verbunden ist
 - bei erwachsenen Patienten mit hohen Blutspiegeln von Cholesterin
 - bei erwachsenen Patienten mit hohen Blutspiegeln sowohl von Cholesterin als auch Triglyzeriden (einer anderen Art von Blutfetten).
- Ihr Arzt kann Ihnen Lescol/Lescol XL auch verschreiben, um weitere schwerwiegende, das Herz betreffende Ereignisse (z. B. Herzinfarkt) zu verhindern bei Patienten nach einer Herzkatheter-Therapie mit einem Eingriff an den Herzkranzgefäßen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LESCOL/LESCOL XL BEACHTEN?

Bitte halten Sie sich genau an die Anweisungen Ihres Arztes. Diese Anweisungen können von den Informationen in dieser Packungsbeilage abweichen.

Bitte lesen Sie die folgenden Informationen, bevor Sie mit der Einnahme von Lescol/Lescol XL beginnen.

Lescol/Lescol XL darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fluvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile von Lescol/Lescol XL sind. Die sonstigen Bestandteile sind in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage aufgeführt.
- wenn Sie zurzeit Leberprobleme haben oder wenn die Werte bestimmter Leberenzyme (Transaminasen) aus unbekanntem Grund dauerhaft erhöht sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Lescol/Lescol XL nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Lescol/Lescol XL ist erforderlich,

- wenn Sie früher eine Lebererkrankung hatten. Leberfunktionstests werden normalerweise durchgeführt, bevor Sie die Behandlung mit Lescol/Lescol XL beginnen, wenn die Dosis gesteigert werden soll sowie in unterschiedlichen Abständen während des Behandlungsverlaufs, um etwaige Nebenwirkungen festzustellen.
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben (Hypothyreose).
- wenn bei Ihnen oder in Ihrer Familie bereits Muskelerkrankungen aufgetreten sind.
- wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit einem anderen Arzneimittel zur Senkung der Blutfette zu Muskelproblemen gekommen ist.
- wenn Sie regelmäßig große Mengen Alkohol trinken.

Bevor Sie mit der Einnahme von Lescol/Lescol XL beginnen, prüfen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker:

- ob Sie eine schwere Atemwegserkrankung haben.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt**. Ihr Arzt wird eine Blutuntersuchung durchführen, bevor er Ihnen Lescol/Lescol XL verschreibt.

Lescol/Lescol XL und Personen über 70 Jahre

Wenn Sie über 70 Jahre alt sind, wird Ihr Arzt prüfen, ob bei Ihnen Risikofaktoren für Muskelerkrankungen vorliegen. Bei Ihnen können spezielle Blutuntersuchungen notwendig sein.

Lescol/Lescol XL und Kinder/Jugendliche

Bei Kindern unter 9 Jahren wurde Lescol/Lescol XL nicht untersucht und ist bei diesen Kindern nicht zur Anwendung vorgesehen. Für Informationen zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen über 9 Jahre siehe Abschnitt 3.

Es gibt keine Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen mit der Anwendung von Lescol in Kombination mit Nikotinsäure, Colestyramin oder Fibraten.

Bei Einnahme von Lescol/Lescol XL mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Lescol/Lescol XL kann entweder allein oder in Kombination mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln angewendet werden, die Ihnen der Arzt verschrieben hat.

Nach der Anwendung von Austauschharzen, z. B. Colestyramin (in erster Linie bei der Behandlung von hohem Cholesterin angewendet) warten Sie bitte mindestens 4 Stunden, bevor Sie Lescol/Lescol XL einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt und Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

- Ciclosporin (ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems)
- Fibrate (z. B. Gemfibrozil), Nikotinsäure oder Gallensäureaustauscherharze (Arzneimittel zur Senkung der Spiegel des schlechten Cholesterins)
- Fluconazol (ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Phenytoin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)
- Orale Gerinnungshemmer wie Warfarin (ein Arzneimittel zur Verminderung der Blutgerinnung)
- Glibenclamid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes)
- Colchicine (zur Behandlung von Gicht)

Bei Einnahme von Lescol/Lescol XL mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Lescol/Lescol XL mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Lescol/Lescol XL nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen, da der Wirkstoff Ihr ungeborenes Kind schädigen kann und nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch ausgeschieden wird. Wenn Sie schwanger sind, fragen Sie vor der Einnahme von Lescol/Lescol XL Ihren Arzt oder Apotheker. Lescol/Lescol XL darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Verwenden Sie eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung während der gesamten Zeit der Behandlung mit Lescol/Lescol XL.

Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, beenden Sie die Einnahme von Lescol/Lescol XL und suchen Sie Ihren Arzt auf.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Lescol/Lescol XL auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Lescol/Lescol XL

[Ist national auszufüllen]

3. WIE IST LESCOL/LESCOL XL EINZUNEHMEN?

Bitte halten Sie sich genau an die Anweisungen Ihres Arztes. Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Ihr Arzt wird Ihnen eine cholesterinarme Diät empfehlen. Führen Sie diese Diät auch während der Einnahme von Lescol/Lescol XL weiter fort.

Wieviel von Lescol/Lescol XL einzunehmen ist

- Der Dosisbereich für Erwachsene beträgt 20 bis 80 mg pro Tag und hängt vom Ausmaß der Cholesterinsenkung, die erreicht werden soll, ab. Dosisanpassungen können von Ihrem Arzt in vierwöchigen oder längeren Abständen vorgenommen werden.
- Bei Kindern (ab einem Alter von 9 Jahren) liegt die übliche Anfangsdosis bei 20 mg pro Tag. Die tägliche Höchstdosis beträgt 80 mg. Dosisanpassungen können von Ihrem Arzt in sechswöchigen Abständen vorgenommen werden.

Ihr Arzt teilt Ihnen genau mit, wie viele Kapseln oder Tabletten von Lescol/Lescol XL Sie einnehmen sollen.

Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann der Arzt Ihre Dosis erhöhen oder vermindern.

Wann Lescol/Lescol XL einzunehmen ist

Wenn Sie Lescol einnehmen, nehmen Sie Ihre Dosis abends oder zum Schlafengehen ein.
Wenn Sie Lescol zweimal täglich einnehmen, nehmen Sie eine Kapsel morgens und eine abends oder zum Schlafengehen ein.
Wenn Sie Lescol XL Tabletten einnehmen, können Sie Ihre Dosis zu einer beliebigen Tageszeit einnehmen.
Sie können Lescol und Lescol XL mit oder ohne Nahrung einnehmen. Schlucken Sie die Kapseln/Tabletten als Ganzes mit einem Glas Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von Lescol/Lescol XL eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von Lescol/Lescol XL eingenommen haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Behandlung.

Wenn Sie die Einnahme von Lescol/Lescol XL vergessen haben

Nehmen Sie eine Dosis ein, sobald Sie das Versäumnis bemerkt haben. Holen Sie die Einnahme jedoch nicht nach, wenn Ihr nächster Einnahmezeitpunkt in weniger als 4 Stunden bevorsteht. In diesem Fall nehmen Sie bitte Ihre nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.
Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Lescol/Lescol XL abbrechen

Um den Nutzen Ihrer Behandlung aufrecht zu erhalten, beenden Sie nicht die Einnahme von Lescol/Lescol XL, solange es Ihnen Ihr Arzt nicht sagt. Sie müssen mit der Einnahme von Lescol/Lescol XL wie angewiesen fortfahren, um die Spiegel des „schlechten“ Cholesterins niedrig zu halten. Lescol/Lescol XL führt keine Heilung Ihrer Erkrankung herbei, sondern trägt lediglich dazu bei, diese unter Kontrolle zu halten. Ihre Cholesterinwerte müssen im Rahmen der Verlaufsbeobachtung regelmäßig kontrolliert werden.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Lescol/Lescol XL Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Patienten ist betroffen

Häufig: 1 bis 10 Patienten von 100 sind betroffen

Gelegentlich: 1 bis 10 Patienten von 1.000 sind betroffen

Selten: 1 bis 10 Patienten von 10.000 sind betroffen

Sehr selten: weniger als 1 Patient von 10.000 ist betroffen

Nicht bekannt: Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Manche seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen können schwerwiegend sein: Sie benötigen sofort medizinische Hilfe.

- wenn es bei Ihnen zu Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche unklarer Ursache kommt. Dabei kann es sich um Frühzeichen eines potenziell schwerwiegenden Abbaus der Muskulatur handeln, der sich verhindern lässt, indem der Arzt die Behandlung mit Fluvastatin so schnell wie möglich beendet. Diese Nebenwirkungen wurden auch bei anderen Arzneimitteln dieser Klasse (Statine) beobachtet.
- wenn es bei Ihnen zu ungewohnter Müdigkeit oder Fieber, einer Gelbfärbung von Haut und Augenweiß oder einer Dunkelfärbung des Harns kommt (Zeichen einer Hepatitis).
- wenn bei Ihnen Zeichen einer Hautreaktion auftreten, z. B. Hautausschlag, Nesselsucht, Rötung, Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Augenlidern und Lippen.
- wenn es bei Ihnen zu einer Schwellung der Haut, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schwindel kommt (Zeichen einer schweren allergischen Reaktion).
- wenn Sie stärker als sonst zu Blutungen oder Blutergüssen neigen (Zeichen einer verminderten Anzahl von Blutplättchen).

- wenn sich bei Ihnen rote oder violette Hautläsionen bilden (Zeichen einer Entzündung der Blutgefäße).
- wenn Sie einen roten, fleckigen Hautausschlag vor allem im Gesicht haben, möglicherweise in Verbindung mit Abgeschlagenheit, Fieber, Übelkeit, Appetitverlust (Zeichen einer Lupus-erythematodes-ähnlichen Reaktion).
- wenn Sie an starken Schmerzen im Oberbauch leiden (Zeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung).

Wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen: Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sie Sie beunruhigen.

Häufig:

Schlafprobleme, Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Übelkeit.

Sehr selten:

Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen, gestörte oder herabgesetzte Empfindlichkeit.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

- Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Sexuelle Störungen
- Depression
- Atemprobleme, einschließlich andauernder Husten und/oder Kurzatmigkeit oder Fieber

Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST LESCOL/LESCOL XL AUFZUBEWAHREN?

[Ist national auszufüllen]

Lescol/Lescol XL für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Lescol/Lescol XL nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach [ist national auszufüllen] angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Lescol/Lescol XL enthält

- Der Wirkstoff ist Fluvastatin-Natrium.
Jede Lescol 20 mg Kapsel enthält 21,06 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 20 mg Fluvastatin).
Jede Lescol 40 mg Kapsel enthält 42,12 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 40 mg Fluvastatin).
Jede Lescol XL 80 mg Tablette enthält 84,24 mg Fluvastatin-Natrium (entsprechend 80 mg Fluvastatin).
- Die sonstigen Bestandteile von Lescol 20 mg Kapseln sind:

[Ist national auszufüllen]

Wie Lescol/Lescol XL aussieht und Inhalt der Packung

[Ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Ansprechpartner des Zulassungsinhabers:

[Siehe Annex 1 - Ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

20-mg- und 40-mg-Kapseln

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Arzneimittel</u>
Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, Zypern	Lescol
Deutschland, Luxemburg	Locol
Österreich	Fluvastatin Novartis
Frankreich	Fractal
Deutschland	Cranoc
Italien	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugal	Cardiol, Canef
Spanien	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40-mg-Kapseln

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Arzneimittel</u>
Bulgarien, Estland, Slovenien, Ungarn	Lescol

80-m-Retardtabletten

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Arzneimittel</u>
Bulgarien, Estland, Griechenland, Irland, Lettland, Litauen, Malta, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slovenien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern	Lescol XL
Dänemark, Finnland, Island, Norwegen, Schweden	Lescol Depot
Deutschland, Österreich	Fluvastatin Novartis
Österreich	Lescol MR
Belgien	Lescol Exel
Frankreich	Lescol LP
Deutschland, Luxemburg	Locol
Italien	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugal	Cardiol XL, Canef
Spanien	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

[Ist national auszufüllen]