

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATIONLE, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre EU/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgique	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgique	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Gélule	Voie orale

Belgique	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgique	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Allemagne	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Allemagne	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cyprus	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Chypre	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Chypre	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle République Tchèque	Lescol 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle République Tchèque	Lescol 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle République Tchèque	Lescol XL	80 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172	Lescol	20 mg	Gélule	Voie orale

	2100 København Ø Danemark				
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemark	Lescol	40 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemark	Lescol Depot	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Estonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlande	Lescol 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlande	Lescol XL	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlande	Lescol 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlande	Lescol 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlande	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex France	LESCOL 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
France	Novartis Pharma S.A.S.	LESCOL 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale

	2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex France				
France	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne France	Fractal 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
France	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne France	Fractal 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex France	Lescol LP 80 mg	80 mg	Comprimé pelliculé à libération modifiée	Voie orale
France	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne France	Fractal LP 80 mg	80 mg	Comprimé pelliculé à libération modifiée	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Gélule	Voie orale

Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Allemagne	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grèce	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grèce	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grèce	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Hongrie	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Hongrie	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Hongrie	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemark	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Gélule	Voie orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemark	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Gélule	Voie orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemark	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italie	Lescol	20 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Novartis Farma S.p.A.	Lescol	40 mg	Gélule	Voie orale

	Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italie				
Italie	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italie	Lipaxan	20 mg	Gélule	Voie orale
Italie	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italie	Lipaxan	40 mg	Gélule	Voie orale
Italie	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italie	Primesin	20 mg	Gélule	Voie orale
Italie	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italie	Primesin	40 mg	Gélule	Voie orale
Italie	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italie	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Gélule	Voie orale
Italie	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italie	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Italie	Lescol 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Italie	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italie	Lipaxan 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

Italie	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italie	Primesin 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lettonie	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlande	Lescol XL 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Lituanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlande	Lescol XL	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lescol	20 mg	Gélule	Voie orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Lescol	40 mg	Gélule	Voie orale

	Royaume-Uni				
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lescol XL	80 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvège	LESCOL	20 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvège	LESCOL	40 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvège	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Pays-Bas	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Gélule	Voie orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Pays-Bas	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Gélule	Voie orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Pays-Bas	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Allemagne	Lescol	20 mg	Gélule	Voie orale

Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Lescol	40 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Lescol XL	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	20 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	40 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 20	20 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 40	40 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Canef	20 mg	Gélule	Voie orale

	Portugal				
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	40 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol XL	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol XL	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
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	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Roumanie	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	LESCOL 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	LESCOL 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	LESCOL XL	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

	Allemagne				
République Slovaque	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 République Tchèque	Lescol 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
République Slovaque	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 République Tchèque	Lescol 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
République Slovaque	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 République Tchèque	Lescol XL 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovenie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Gélule	Voie orale
Slovenie	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Lescol 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Lescol 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Liposit 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N°	Liposit 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale

	764, 08013 Barcelona Espagne				
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanans, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Vaditon 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanans, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Vaditon 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Espagne	Digaril 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Espagne	Digaril 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Espagne	Lymetel 20 mg	20 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Espagne	Lymetel 40 mg	40 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanans, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanans, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Espagne	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Espagne	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Espagne	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Suède	Lescol	20 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Suède	Lescol	40 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Suède	Lescol Depot	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Gélule	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals)	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Gélule	Voie orale

	Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni				
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE AINSI QUE DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LESCOL ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

Lescol, un agent hypocholestérolémiant entièrement synthétique, est un inhibiteur compétitif de l'HMG-CoA réductase, qui est responsable de la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, un précurseur de stérols, notamment du cholestérol. Lescol IR (Lescol à libération immédiate) 20 mg et 40 mg gélules ont été enregistrés pour la première fois en 1993. La première autorisation de mise sur le marché a été octroyée pour Lescol XL (Lescol à libération prolongée) 80 mg comprimés en 2000. Lescol 20 mg et 40 mg sont des gélules de gélatine dure et Lescol 80 mg est un comprimé enrobé à libération modifiée.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) Novartis a achevé le Projet de l'Union européenne (UE) de répartition des tâches sur la formulation pédiatrique le 24 juillet 2007. L'État membre de référence était l'Allemagne (BfArM). À la suite de la procédure, le TAMM a soumis la formulation pédiatrique approuvée à tous les États membres de l'UE.

Lescol a été inscrit sur la liste des produits pour lesquels il convient d'harmoniser les résumés des caractéristiques du produit (RCP), dressée par le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)), conformément à l'article 30, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. L'harmonisation des aspects relatifs à la qualité ne faisait pas partie de cette procédure au titre de l'article 30.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

- **Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte**

Le CHMP était d'accord avec le TAMM sur le fait qu'il n'est pas nécessaire d'inclure dans la rubrique des indications des déclarations supplémentaires sur l'exclusion de certains troubles du métabolisme des lipoprotéines (p. ex. les variantes homozygotes de l'hypercholestérolémie familiale et d'autres types de Fredrickson avec une hypertriglycéridémie prédominante ou les formes secondaires d'hypercholestérolémie). Le CHMP était également d'accord avec la proposition du TAMM de ne pas inclure une recommandation d'évaluer les causes de l'hypercholestérolémie secondaire dans la rubrique des indications. La proposition du TAMM d'inclure la réponse au régime et à d'autres mesures (p. ex. exercice physique, diminution du poids) a aussi été considérée comme acceptable, car elle est en accord avec d'autres textes d'informations sur le produit pour des statines.

Le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM pour cette indication:

«Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et à d'autres traitements non pharmacologiques (p. ex. exercice physique, diminution du poids) est insuffisante.»

Population pédiatrique

Le fait qu'il s'agisse d'une étude ouverte et l'absence de groupe témoin placebo n'ont pas permis de tirer une conclusion solide en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité dans cette population, en raison de certaines limites méthodologiques. De plus, aucune indication pédiatrique n'a été accordée dans le cadre du projet de l'Union européenne de répartition des tâches sur la formulation pédiatrique et aucune nouvelle donnée clinique n'a été soumise pour cette procédure au titre de l'article 30. Par conséquent, le CHMP a convenu que les données cliniques disponibles ne pouvaient être considérées comme des informations appropriées pour justifier une déclaration d'indication pédiatrique.

- **Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une maladie coronarienne (CHD) après des interventions coronaires percutanées (ICP)**

L'indication de prévention secondaire chez les patients après des ICP est fondée sur l'étude d'intervention LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*). L'étude LIPS (LES-EUR-01) a été menée pour déterminer si le traitement par la fluvastatine réduisait le risque à long terme d'événements cardiaques défavorables majeurs ou MACE (c'est-à-dire de mort cardiaque, d'infarctus du myocarde non fatal (IM) et de revascularisation coronaire) chez les patients présentant une maladie coronarienne après une ICP réussie. L'incidence de MACE était de 21,4 % sous fluvastatine et de 26,7 % sous placebo. Sur la base de l'analyse par régression de Cox, le rapport de risque de MACE a été estimé à 0,78, équivalent à une réduction statistiquement significative de 22 % du risque de MACE chez les patients traités dans le groupe Lescol comparé au groupe placebo. Les rapports de risque de mort cardiaque (RR 0,53) et de mort cardiaque ou d'IM non fatal (RR 0,69) étaient également inférieurs à 1, mais l'étude n'était pas axée sur ces critères d'évaluation. Ce résultat était indépendant des taux de cholestérol total de la ligne de base.

Globalement, Lescol était sûr et bien toléré et le profil de sécurité observé correspondait au profil connu d'événements indésirables.

Le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM pour cette indication:

«Prévention secondaire des événements cardiaques défavorables majeurs chez les adultes présentant une maladie coronarienne après des interventions coronaires percutanées (voir rubrique 5.1).»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

- **Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte**

Recommandation de dose initiale

Le CHMP a convenu que la dose initiale proposée de 40 mg chez les patients devant faire baisser leur cholestérol LDL de 25 % ou plus est justifiée par les données cliniques fournies. Du point de vue de l'efficacité, la dose de 80 mg a conduit à des baisses fiables du cholestérol LDL d'au moins 30 % par rapport à la ligne de base après 24 semaines. Une analyse des bases de données regroupées pour l'ensemble des études cliniques réalisées pour les études d'enregistrement de Lescol IR ou de Lescol XL présentées par le TAMM, a montré que la probabilité d'obtenir des baisses du cholestérol LDL de 25 % ou plus était relativement faible avec une posologie de 20 mg de fluvastatine par jour. Par ailleurs, la baisse relative du cholestérol LDL est similaire pour les différents niveaux de base de cholestérol LDL. Le CHMP a donc recommandé que la dose initiale de 40 mg, progressivement augmentée à 80 mg/jour en tenant compte de la réponse du patient, serait plus appropriée du point de vue de l'efficacité et de la sécurité. Cela est également en accord avec les recommandations de posologie pour toutes les autres statines.

Le CHMP a accepté la formulation suivante pour une posologie initiale flexible de 40 à 80 mg:

«La posologie recommandée est de 20 à 80 mg/jour. Pour les patients devant faire baisser leur cholestérol LDL avec un objectif < 25 %, une dose initiale de 20 mg peut être utilisée, à raison d'une gélule le soir. Pour les patients devant faire baisser leur cholestérol LDL avec un objectif ≥ 25 %, la dose initiale recommandée est de 40 mg à raison d'une gélule le soir. La dose peut être progressivement augmentée à 80 mg par jour, administrée en dose unique (un comprimé de Lescol XL) à n'importe quel moment de la journée ou à raison d'une gélule de 40 mg deux fois par jour (une le matin et une le soir).»

Traitement pris simultanément avec d'autres médicaments modifiant le profil lipidique

Le TAMM a soumis des données publiées pour étayer l'efficacité et la sécurité de Lescol/Lescol XL associé à de l'acide nicotinique, de la cholestyramine ou des fibrates. Cependant, dans la mesure où une augmentation du risque de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase associés à des fibrates ou de la niacine, ces associations doivent être utilisées avec précaution.

La formulation suivante proposée par le TAMM a été jugée acceptable par le CHMP:

«Lescol est efficace en monothérapie. Lorsque Lescol est utilisé en association avec de la cholestyramine ou d'autres résines, il doit être administré au moins 4 heures après la résine, pour éviter une interaction importante due à la liaison du médicament à la résine. Dans les cas nécessitant une coadministration avec un fibrate ou de la niacine, le bénéfice et le risque du traitement simultané doivent être soigneusement examinés (pour une utilisation avec des fibrates ou de la niacine, voir la rubrique 4.5.)»

- **Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une maladie coronarienne (CHD) après des interventions coronaires percutanées (ICP)**

Pour l'indication de prévention secondaire de maladie coronarienne chez des patients après un traitement par cathéter/ICP, une dose de 80 mg était généralement proposée comme adéquate. Dans l'étude LIPS, qui constituait la base de cette indication, la dose quotidienne de 80 mg de fluvastatine (c'est-à-dire, Lescol IR 40 mg BID) était utilisée comme dose initiale.

Le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM pour cette indication:

«Chez les patients présentant une maladie coronarienne après des interventions coronaires percutanées, la dose quotidienne appropriée est de 80 mg.»

Moment de la prise du médicament et des repas

La recommandation d'une possibilité de prendre les gélules de Lescol indépendamment des repas est largement constante dans l'ensemble des États membres de l'UE.

Intervalles entre les ajustements de la dose

Les données sur la baisse du cholestérol LDL à différents temps, basées sur l'analyse des données d'efficacité regroupées issues du programme d'enregistrement de Lescol XL, justifient la recommandation suivante:

«L'effet maximal de baisse des taux de lipides avec une dose donnée est atteint en 4 semaines. Les ajustements de la dose doivent intervenir à des intervalles de 4 semaines ou plus.»

Populations spéciales

Enfants et adolescents

Des modifications mineures de la formulation du projet de répartition des tâches reflètent les données pédiatriques et ont été considérées comme acceptables.

Le CHMP a accepté la formulation suivante:

«Enfants et adolescents présentant une forme hétérozygote d'hypercholestérolémie familiale

Avant d'instaurer le traitement par Lescol/Lescol XL chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans et plus, présentant une forme hétérozygote d'hypercholestérolémie familiale, le patient doit être mis au régime standard destiné à réduire le taux de cholestérol, qui sera poursuivi pendant le traitement.

La dose initiale recommandée est d'une gélule de Lescol de 20 mg. Les ajustements de la dose doivent intervenir à des intervalles de 6 semaines. Les doses doivent être individualisées en fonction de la ligne de base des taux de cholestérol LDL et de l'objectif du traitement à atteindre. La dose quotidienne maximale administrée est de 80 mg, à raison soit d'une gélule de Lescol de 40 mg deux fois par jour, soit d'un comprimé de Lescol de 80 mg une fois par jour.

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

Lescol/Lescol XL n'a été étudié que chez des enfants âgés de 9 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie familiale.»

Patients âgés

Les recommandations de posologie chez les patients âgés sont constantes dans l'ensemble des États membres en ce qu'elles énoncent qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance de la fonction hépatique

Une déclaration selon laquelle Lescol/Lescol XL est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie active du foie ou des augmentations inexplicables et persistantes des taux de transaminases sériques est incluse dans cette rubrique 4.2, ainsi que dans les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2.

Insuffisance de la fonction rénale

Les analyses des bases de données regroupées issues des essais cliniques de Lescol et de l'étude ALERT présentées par le TAMM ont fourni des données supplémentaires concernant l'efficacité et la sécurité de fluvastatine 40 à 80 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, il est toujours impossible de tirer des conclusions appropriées quant au rapport bénéfice-risque positif des doses > 40 mg dans les cas d'insuffisance rénale sévère, parce qu'une comparaison directe du taux en fonction de la dose entre Lescol 40 versus 80 mg/jour n'a pas été possible et que la population de patients de l'étude présentant une insuffisance rénale sévère était limitée. Néanmoins, les données disponibles suggèrent qu'il n'y a pas d'inquiétude sérieuse quant à la sécurité de Lescol, par comparaison avec le placebo, pour l'ensemble des catégories de fonction rénale. Il n'y a donc pas de raison manifeste de contre-indiquer des doses > 40 mg en cas d'insuffisance rénale sévère, mais il serait plus approprié de commencer le traitement avec ces doses élevées avec prudence.

Sur la base de la recommandation du CHMP, la formulation proposée suivante a été acceptée:

«Insuffisance rénale

Lescol/Lescol XL est éliminé par le foie, moins de 6 % de la dose administrée étant excrétés dans l'urine. Les propriétés pharmacocinétiques de la fluvastatine restent inchangées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez ces patients. Cependant, en raison de l'expérience limitée acquise avec des doses > 40 mg/jour en cas d'insuffisance rénale sévère (CrCL < 0,5 ml/sec ou 30 ml/min), un traitement avec ces doses doit être mis en place avec précaution.»

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Dans l'ensemble des États membres de l'UE, il y a une constance dans la contre-indication de Lescol/Lescol XL chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la fluvastatine ou à l'un des excipients et chez les patients qui présentent une maladie active du foie ou des augmentations inexplicables persistantes des transaminases sériques. Compte tenu de la possibilité de tératogénicité des statines en tant que classe, il a été considéré que le rapport bénéfice-risque de l'utilisation pendant la grossesse est négatif pour les statines et notamment pour la fluvastatine et que la contre-indication pendant la grossesse est justifiée.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le CHMP a estimé qu'il est raisonnable de maintenir les recommandations relatives aux tests de la fonction hépatique qui ont été mis en œuvre en clinique pratique durant la ou les dernières décennies, bien que plus récemment différents spécialistes aient découragé la surveillance de routine des transaminases.

Le texte proposé concernant les recommandations relatives au muscle squelettique reflète la formulation qui est actuellement appliquée dans la majorité des États membres de l'UE et qui est en accord avec différentes recommandations publiées relatives aux mises en garde et aux précautions d'emploi

concernant le muscle squelettique. La déclaration selon laquelle des cas isolés de myopathie ont été rapportés au stade post-commercialisation pour une administration concomitante de fluvastatine et de ciclosporine et la déclaration relative à l'administration concomitante de fluvastatine et de colchicines ont été incluses dans la proposition du TAMM et acceptées par le CHMP. La référence spéciale aux contextes de transplantation cardiaque et prise de ciclosporine semble être suffisamment couverte par la déclaration générale concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Sur la base du rapport du groupe de travail «pharmacovigilance» (PhVWP) concernant l'association d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la présente rubrique a également été mise à jour pour y inclure la maladie interstitielle pulmonaire. Le CHMP a accepté la formulation proposée pour la population pédiatrique en accord avec celle approuvée pendant le projet de l'UE de répartition des tâches.

Aucune donnée clinique n'est disponible pour l'utilisation de Lescol chez les patients présentant une forme homozygote d'hypercholestérolémie familiale (HFHo) et cela est mentionné dans la présente rubrique.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions alimentaires se limitaient au seul jus de pamplemousse.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Le TAMM a convenu que la contre-indication est médicalement justifiée, dans la mesure où un effet nocif des statines sur le fœtus (ou le nouveau-né allaité) ne peut être exclu. La recommandation pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace et d'interrompre le traitement pour les femmes qui deviennent enceintes pendant qu'elles prennent Lescol/Lescol XL a été incluse.

Dans la grande majorité des États membres de l'UE, Lescol/Lescol XL est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent et le TAMM a inclus une déclaration à cet effet.

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

Une déclaration a été incluse indiquant qu'aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Les effets indésirables actuellement répertoriés figurent intégralement dans les RCP des États membres de l'UE, sauf pour ce qui concerne la réaction anaphylactique, qui a été incluse récemment. Les informations sur le produit ont également été mises à jour conformément au rapport du groupe de travail PhVWP du CHMP sur les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, pour inclure les événements indésirables suivants rapportés avec certaines statines: troubles du sommeil, notamment insomnie et cauchemars, perte de mémoire, dysfonctionnement sexuel, dépression, cas exceptionnels de maladie interstitielle pulmonaire, en particulier dans les traitement de longue durée. Le TAMM a également ajouté la déclaration du projet de l'UE de répartition des tâches.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Une recommandation générale de surveillance de la fonction hépatique et des taux de CK a semblé constituer une approche raisonnable, compte tenu du fait que des effets sur le foie et le muscle sont en général attendus en cas de surdosage des statines. La recommandation large de «mesures de soutien» couvrirait les mesures de décontamination gastro-intestinale, le cas échéant.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

En raison de l'hétérogénéité dans la présentation des données des essais cliniques pour la dyslipidémie dans les différents États membres, il a été proposé une approche concise comprenant des données sur Lescol IR issues du regroupement des études contrôlées contre placebo et des données provenant du

programme de développement de Lescol XL. Les résultats à 24 semaines des deux programmes ont été présentés dans un tableau unique, avec des reprises limitées dans le texte, afin d'améliorer la clarté des informations et la facilité d'utilisation.

Le TAMM a proposé un résumé des données des essais cliniques de l'étude «Lipoprotéines et athérosclérose coronaire» (LCAS, *Lipoprotein et Coronary Atherosclerosis Study*), qui inclut une déclaration indiquant que l'importance des résultats angiographiques n'était pas connue.

Un résumé des données des essais cliniques de l'étude d'intervention LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*), actuellement en cours dans la plupart des États membres, paraissait plus concis et a donc été proposé par le TAMM. L'information que l'étude a été menée chez des patients après des ICP a été ajoutée.

Les informations pédiatriques du projet de l'UE de répartition des tâches ont aussi été améliorées, avec des modifications rédactionnelles mineures.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le CHMP a accepté la formulation proposée par le TAMM.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Au cours de la procédure, il a été demandé au TAMM de résumer cette rubrique, en décrivant brièvement les résultats des études précliniques et les indications qualitatives, conformément aux lignes directrices sur le résumé des caractéristiques du produit. La proposition du TAMM a été modifiée et considérée comme acceptable par le CHMP:

«Les études conventionnelles, notamment les études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicité à doses répétées, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction n'ont pas indiqué d'autres risques pour le patient que ceux attendus du fait du mécanisme d'action pharmacologique. Différentes modifications ont été identifiées dans les études toxicologiques, qui sont communes aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Sur la base d'observations cliniques, les tests de la fonction hépatique sont déjà recommandés (voir rubrique 4.4). D'autres signes de toxicité observés chez les animaux soit n'étaient pas pertinents pour l'utilisation chez l'homme, soit survenaient à des niveaux d'exposition suffisamment supérieurs à l'exposition humaine maximale, indiquant peu de pertinence pour l'usage clinique. Malgré les considérations théoriques concernant le rôle du cholestérol dans le développement embryonnaire, des études animales n'ont pas suggéré de potentiel embryotoxique ni tératogène pour la fluvastatine.»

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée au sein du comité,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent en annexe III pour Lescol et les dénominations associées (voir annexe I).

Le CHMP a conclu que les indications ci-dessous sont justifiées par les données disponibles soumises par le TAMM.

- Traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et à d'autres traitements non pharmacologiques (p. ex. exercice physique et diminution du poids) est insuffisante.
- Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une maladie coronarienne après des interventions coronaires percutanées (voir rubrique 5.1).

Le CHMP était d'avis que les données soumises par le TAMM visant à justifier l'indication *«Lescol/Lescol XL est indiqué pour ralentir la progression de l'athérosclérose coronaire chez les adultes présentant une hypercholestérolémie primaire et une maladie coronarienne»* n'étaient pas cliniquement importantes et que par conséquent un rapport bénéfice/risque positif n'a pas pu être établi.

L'indication pédiatrique n'a pas été accordée pendant l'évaluation de données pédiatriques dans le cadre de la procédure de l'UE de répartition des tâches. Aucune nouvelle donnée n'ayant été soumise pendant cette saisine en vue de l'harmonisation, le CHMP a confirmé qu'une indication pédiatrique ne pouvait être accordée au cours de cette saisine pour harmonisation au titre de l'article 30. Cependant, des formulations appropriées pour la population pédiatrique ont été incluses dans les rubriques acceptées pendant la procédure de l'UE de répartition des tâches; rubriques 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Dans la mesure où les données disponibles suggèrent qu'il n'y a pas d'inquiétude sérieuse en matière de sécurité pour Lescol comparé au placebo, pour toutes les catégories de fonction rénale, le CHMP a accepté qu'il n'y ait pas de contre-indication pour des doses > 40 mg en cas d'insuffisance rénale sévère, mais estime qu'il serait nécessaire de mettre en place ces doses élevées avec précaution. En ce qui concerne la rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique, la proposition du TAMM a été modifiée et considérée comme acceptable par le CHMP.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 20 mg, gélule

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélule

Lescol XL et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : fluvastatine (sous forme de fluvastatine sodique)

Une gélule de Lescol contient 21,06 mg de fluvastatine sodique correspondant à 20 mg de fluvastatine sans acide ou 42,12 mg de fluvastatine sodique correspondant à 40 mg de fluvastatine sans acide.

Un comprimé à libération prolongée de Lescol XL contient 84,24 mg de fluvastatine sodique correspondant à 80 mg de fluvastatine sans acide.

Excipients :

[A compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule

Comprimé à libération prolongée

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dyslipidémies

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

Prévention secondaire des maladies coronaires

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

Dyslipidémies

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

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

Les posologies recommandées varient de 20 à 80 mg/jour. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C < 25%, une dose initiale de 20 mg peut être utilisée sous forme d'une gélule prise le soir. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C ≥ 25%, la posologie initiale recommandée est de 40 mg sous forme d'une gélule prise le soir. La dose peut être augmentée à 80 mg par jour, administrée en prise unique (un comprimé de Lescol XL) à tout moment de la journée ou en une gélule de 40 mg prise deux fois par jour (une le matin et une le soir).

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

Prévention secondaire des maladies coronaires

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

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

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

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

Lescol/Lescol XL a été étudié uniquement chez les enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Altération de la fonction rénale

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

Altération de la fonction hépatique

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

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Lescol/Lescol XL est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la fluvastatine ou à l'un des excipients.
- chez les patients présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).
- pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

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

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

Effets musculaires

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

Dosage de la créatine kinase

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

Avant le traitement

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

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de pathologies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté.
- Alcoolisme.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ce dosage doit être envisagée, en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse.

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

Pendant le traitement

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

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

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

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

Pneumopathie interstitielle

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

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

Fibrates et niacine

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

Colchicine

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

Ciclosporine

Les études réalisées chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale indiquent que la biodisponibilité de la fluvastatine (jusqu'à 40 mg/jour) n'est pas augmentée de façon cliniquement significative chez les patients sous doses stables de ciclosporine. Les résultats d'une autre étude au cours de laquelle les comprimés de Lescol XL (80 mg de fluvastatine) ont été administrés à des patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine à doses stables ont montré que l'exposition à la fluvastatine (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) ont doublées par rapport aux données historiques observées chez des sujets sains. Bien que ces élévations des concentrations de fluvastatine n'étaient pas cliniquement significatives, cette association doit être utilisée avec prudence. Le traitement par fluvastatine doit être instauré et maintenu à la dose la plus faible possible en cas d'association avec la ciclosporine.

Les gélules de Lescol (40 mg de fluvastatine) et les comprimés de Lescol XL (80 mg de fluvastatine) administrées de façon concomitante avec la ciclosporine n'ont aucun effet sur la biodisponibilité de la ciclosporine.

Warfarine et autres dérivés coumariniques

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

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

Rifampicine

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

Antidiabétiques oraux

Chez les patients recevant des sulfamides hypoglycémiant par voie orale (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) pour le traitement d'un diabète non insulino-dépendant (type 2) (DNID), l'ajout de

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

Chélateurs des acides biliaires

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

Fluconazole

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains prétraités par du fluconazole (un inhibiteur du CYP 2C9), a augmenté l'exposition et la concentration maximale de la fluvastatine d'environ 84 % et 44 %. Bien qu'aucun signe clinique de modification du profil de tolérance de la fluvastatine chez les patients prétraités par le fluconazole pendant 4 jours n'a été mis en évidence, la prudence est requise en cas d'administration concomitante de fluvastatine avec le fluconazole.

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

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

Phénytoïne

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

Médicaments cardiovasculaires

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

Itraconazole et érythromycine

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

Jus de pamplemousse

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Lescol/Lescol XL, le traitement doit être interrompu.

Allaitement

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

Lescol/Lescol XL est contre-indiqué chez la femme qui allaite

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare :	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Insomnies
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Très rare :	Paresthésies, dysesthésies, hypoesthésies connues également pour être associées aux troubles hyperlipidémiques sous-jacents
Affections vasculaires	
Très rare :	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées
Très rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très rare :	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité de type éruption cutanée, urticaire

Très rare :	Autres réactions cutanées (par exemple eczéma, dermatite, exanthème bulleux), œdème du visage, angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare :	Myalgie, faiblesse musculaire, myopathie
Très rare :	Rhabdomyolyse, myosite, réactions de type lupus érythémateux

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles du sommeil, y compris insomnies et cauchemars
- Perte de mémoire
- Troubles sexuels
- Dépression
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

Paramètres de laboratoire

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10A A04

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

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

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

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

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

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

Tableau 2 Modifications médianes en pourcentage des paramètres lipidiques à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales
Études contrôlées contre placebo (Lescol) et contre comparateur actif (Lescol XL)

	cholestérol total		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
Dose	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Tous patients										
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 en deux prises uniques quotidiennes 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
Taux initial de TG ≥ 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 en deux prises uniques quotidiennes 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 Lescol : données issues de 12 études cliniques contrôlées contre placebo

² Lescol XL 80 mg, comprimé : données issues de 3 études contrôlées de 24 semaines

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

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

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

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

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

La seconde étude a été menée chez 85 garçons et filles âgés de 10 à 16 ans, qui avaient un taux de LDL-C > 190 mg/dl (soit 4,9 mmol/l) ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un ou plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne, ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un défaut du récepteur LDL confirmé. Le taux initial moyen de LDL-C était de 225 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 148-343 mg/dl, soit 3,8-8,9 mmol/l). Tous les patients ont débuté le traitement avec des gélules de Lescol 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (comprimés de Lescol 80 mg XL) pour atteindre un taux

cible de LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patients étaient en période pubertaire ou pubères (n = 69 patients évalués pour l'efficacité).

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

La fluvastatine agit principalement sur le foie qui est également le site principal de son métabolisme. La biodisponibilité absolue évaluée à partir des concentrations sanguines systémiques est de 24 %. Le volume apparent de distribution (V_z/f) est de 330 litres. Plus de 98 % de la fluvastatine présente dans la circulation systémique sont liés aux protéines plasmatiques, et cette liaison n'est pas affectée par la concentration de la fluvastatine ou par la warfarine, l'acide salicylique ou le glyburide.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Caractéristiques chez les patients

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

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui carton****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 20 mg, gélules

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélules

Lescol XL et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimés à libération prolongée

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Fluvastatine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 20 mg de fluvastatine.

Chaque gélule contient 40 mg de fluvastatine.

Chaque comprimé contient 80 mg de fluvastatine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

[A compléter au niveau national]

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

[A compléter au niveau national]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 20 mg, gélules

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélules

Lescol XL et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimés à libération prolongée

Fluvastatine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

[A compléter au niveau national]

4. NUMERO DU LOT

[A compléter au niveau national]

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 20 mg, gélule

Lescol et noms associés (voir Annexe I) 40 mg, gélule

Lescol XL et noms associés (voir Annexe I) 80 mg, comprimé à libération prolongée

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Fluvastatine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Lescol/Lescol XL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lescol/Lescol XL
3. Comment prendre Lescol/Lescol XL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lescol/Lescol XL
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LESCOL/LESCOL XL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Lescol/Lescol XL contient de la fluvastatine sodique comme substance active qui appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de statines, qui sont des médicaments diminuant le taux de lipides : ils diminuent les graisses (les lipides) de votre sang. Ils sont utilisés chez les patients pour lesquels le régime alimentaire et l'exercice seuls ne suffisent pas.

- Lescol/Lescol XL est un médicament utilisé **pour traiter l'augmentation des graisses dans le sang des adultes**, en particulier le cholestérol total ainsi que le LDL cholestérol appelé « mauvais » cholestérol, qui est associée avec une augmentation du risque de maladie cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux
 - chez les patients adultes présentant des niveaux élevés de cholestérol dans le sang
 - chez les patients adultes présentant des niveaux élevés de cholestérol et de triglycérides dans le sang (un autre type de graisse dans le sang).
- Votre médecin peut également prescrire Lescol/Lescol XL pour prévenir d'autres événements cardiaques graves (crise cardiaque par exemple) chez les patients ayant déjà subi une intervention de cathétérisme cardiaque, avec une intervention au niveau des vaisseaux du cœur.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LESCOL/LESCOL XL

Suivez attentivement toutes les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations qui figurent dans cette notice.

Lisez les informations suivantes avant de prendre Lescol/Lescol XL

Ne prenez jamais Lescol/Lescol XL

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la fluvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans Lescol/Lescol XL listés à la rubrique 6 de cette notice.
- si vous avez des troubles du foie, ou si vous avez des taux élevés persistants et inexpliqués de certaines enzymes du foie (transaminases).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir « Grossesse et allaitement »).

Si l'une de ces situations vous concerne, ne prenez pas Lescol/Lescol XL et parlez-en à votre médecin.

Faites attention avec Lescol/Lescol XL

- si vous avez eu précédemment une maladie du foie. Un bilan du foie est normalement effectué avant que vous ne commenciez le traitement par Lescol/Lescol XL, lorsque votre dose est augmentée ainsi qu'à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de vérifier les effets indésirables.
- si vous avez une maladie rénale.
- si vous avez une maladie de la thyroïde (hypothyroïdisme).
- si vous ou des membres de votre famille avez des antécédents médicaux de maladies musculaires.
- si vous avez déjà eu des problèmes musculaires avec un autre médicament faisant diminuer votre taux de lipides.
- si vous buvez régulièrement de grandes quantités d'alcool.

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Lescol/Lescol XL :

- Si vous avez une insuffisance respiratoire grave

Si l'une de ces situations vous concerne, **parlez-en à votre médecin avant de prendre** Lescol/Lescol XL. Votre médecin vous demandera d'effectuer une analyse de sang avant de prescrire Lescol/Lescol XL.

Personnes âgées de plus de 70 ans

Si vous avez plus de 70 ans, votre médecin vérifiera peut-être si vous présentez des facteurs de risque de maladies musculaires. Vous pourrez avoir besoin d'analyses de sang spécifiques.

Enfants/adolescents

Lescol/Lescol XL n'a pas été étudié et n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants de moins de 9 ans. Voir rubrique 3 pour des informations sur la posologie chez les enfants et les adolescents de plus de 9 ans.

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de Lescol en association avec l'acide nicotinique, la cholestyramine ou les fibrates chez les enfants et les adolescents.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Lescol/Lescol XL peut être pris seul ou en association avec d'autres médicaments destinés à diminuer les taux de cholestérol prescrits par votre médecin.

Après la prise d'une résine, par exemple la cholestyramine (utilisée principalement pour traiter des taux élevés de cholestérol), vous devez attendre au moins 4 heures avant de prendre Lescol/Lescol XL.

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- Ciclosporine (un médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire).
- Fibrates (par exemple gemfibrozil), acide nicotinique ou chélateurs des acides biliaires (médicaments utilisés pour diminuer le taux de mauvais cholestérol).
- Fluconazole (médicament utilisé pour traiter les infections fongiques).
- Rifampicine (un antibiotique).
- Phénytoïne (un médicament antiépileptique).
- Anticoagulants oraux tels que la warfarine (médicaments utilisés pour diminuer la coagulation sanguine).
- Glibenclamide (un médicament antidiabétique).
- Colchicine (utilisée pour traiter la goutte).

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Lescol/Lescol XL au cours ou en-dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Lescol/Lescol XL si vous êtes enceinte ou si vous allaitez car le principe actif peut être nocif pour votre enfant à naître, et on ignore si le principe actif est excrété dans le lait maternel humain. Si vous êtes enceinte, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Lescol/Lescol XL. Utilisez une contraception fiable aussi longtemps que vous prenez Lescol/Lescol XL.

Si vous débutez une grossesse pendant la prise de ce médicament, arrêtez de prendre Lescol/Lescol XL et allez consulter votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe pas de données concernant les effets de Lescol/Lescol XL sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Lescol/Lescol XL

[A compléter au niveau national]

3. COMMENT PRENDRE LESCOL/LESCOL XL

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée.

Votre médecin vous recommandera de suivre un régime destiné à diminuer votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par Lescol/Lescol XL.

Quelle quantité de Lescol/Lescol XL prendre

- La posologie chez les adultes varie de 20 à 80 mg par jour et elle dépend de l'importance de la baisse du niveau de cholestérol qui doit être atteinte. Des adaptations de posologie peuvent être faites par votre médecin à intervalles de 4 semaines ou plus.
- Chez les enfants (à partir de 9 ans), la dose initiale habituelle est de 20 mg par jour. La dose maximale journalière est de 80 mg. Des adaptations de posologie peuvent être faites par votre médecin à intervalles de 6 semaines.

Votre médecin vous dira exactement combien de gélules ou de comprimés de Lescol/Lescol XL vous devez prendre.

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra recommander une dose plus élevée ou plus faible.

Quand prendre Lescol/Lescol XL

Si vous prenez Lescol, prenez votre dose le soir ou au moment du coucher.

Si vous prenez Lescol deux fois par jour, prenez une gélule le matin et une gélule le soir ou au coucher.

Si vous prenez Lescol XL, comprimé, vous pouvez prendre votre dose à tout moment de la journée.

Lescol et Lescol XL peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Avalez en entier avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus de Lescol/Lescol XL que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de Lescol/Lescol XL, consultez immédiatement votre médecin. Des soins médicaux pourraient être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Lescol/Lescol XL

Prenez une dose dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, ne la prenez pas si vous devez prendre la prochaine dose dans moins de 4 heures. Dans ce cas, prenez la prochaine dose au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lescol/Lescol XL

Afin de maintenir les bénéfices de votre traitement, vous ne devez pas arrêter de prendre Lescol/Lescol XL sans l'avis de votre médecin. Vous devez continuer à prendre Lescol/Lescol XL comme vous l'a prescrit votre médecin pour maintenir votre taux de « mauvais » cholestérol suffisamment bas.

Lescol/Lescol XL ne guérira pas votre pathologie mais aidera à la contrôler. Votre taux de cholestérol nécessite d'être contrôlé régulièrement pour surveiller son évolution.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Lescol/Lescol XL peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent : survient chez plus de 1 patient sur 10

Fréquent : survient chez 1 à 10 patients sur 100

Peu fréquent : survient chez 1 à 10 patients sur 1 000

Rare : survient chez 1 à 10 patients sur 10 000

Très rare : survient chez moins de 1 patients sur 10 000

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains effets rares ou très rares peuvent être graves : demandez une aide médicale immédiatement.

- si vous avez une douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées. Il peut s'agir des premiers signes d'une dégradation musculaire potentiellement grave. Ceci peut être évité si votre médecin arrête le plus vite possible votre traitement par la fluvastatine. Ces effets indésirables ont également été observés avec des médicaments de la même classe thérapeutique (statines).
- si vous avez une fatigue inhabituelle ou de la fièvre, une coloration jaune de la peau et des yeux, des urines foncées (signes d'hépatite).
- si vous avez des signes de réactions cutanées tels qu'une éruption cutanée, un urticaire, une rougeur, des démangeaisons, un œdème du visage, des paupières et des lèvres.
- si vous avez un gonflement de la peau, des difficultés pour respirer, des sensations vertigineuses (signes de réaction allergique grave).
- si vous avez des saignements ou ecchymoses (bleus) plus fréquents que d'habitude (signe d'une diminution du nombre des plaquettes sanguines).
- si vous présentez des lésions cutanées rouges ou violettes (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins).

- si vous présentez une éruption couperosée rouge siégeant principalement sur le visage, pouvant être accompagnée de fatigue, fièvre, nausées et perte d'appétit (signes de réactions de type lupus érythémateux).
 - si vous avez une douleur gastrique sévère haute (signes d'inflammation du pancréas).
- Si vous présentez un de ces symptômes, prévenez immédiatement à votre médecin.

Autres effets indésirables : prévenez votre médecin si ils vous inquiètent.

Fréquents :

Difficultés à dormir, maux de tête, gêne gastrique, douleurs abdominales, nausées.

Très rares :

Fourmillements ou engourdissement des mains ou des pieds, troubles ou diminution de la sensibilité.

Autres effets indésirables éventuels

- Trouble du sommeil, y compris insomnies et cauchemars
- Perte de mémoire
- Difficultés sexuelles
- Dépression
- Problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER LESCOL/LESCOL XL

[A compléter au niveau national]

Tenir Lescol/Lescol XL hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Lescol/Lescol XL après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée après [A compléter au niveau national].

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Lescol/Lescol XL

- La substance active est la fluvastatine sodique.
Chaque gélule de 20 mg de Lescol contient 21,06 mg de fluvastatine sodique correspondant à 20 mg de fluvastatine sans acide.
Chaque gélule de 40 mg de Lescol contient 42,12 mg de fluvastatine sodique correspondant à 40 mg de fluvastatine sans acide.
Chaque comprimé de 80 mg de Lescol XL contient 84,24 mg de fluvastatine sodique correspondant à 80 mg de fluvastatine sans acide.
- Les autres composants de Lescol 20 mg, gélule sont :
[A compléter au niveau national]

Qu'est ce que Lescol/Lescol XL et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Gélules de 20 mg et 40 mg

<u>Etat membre</u>	<u>Médicament</u>
Autriche, Belgique, Chypre, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Grèce, Islande, Irlande, Italie, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, République Slovaque, Espagne, Suède, Royaume-Uni	Lescol
Allemagne, Luxembourg	Locol
Autriche	Fluvastatin Novartis
France	Fractal
Allemagne	Cranoc
Italie	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugal	Cardiol, Canef
Espagne	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

Gélules de 40 mg

<u>Etat membre</u>	<u>Médicament</u>
Bulgarie, Estonie, Hongrie, Slovaquie	Lescol

Comprimés à libération prolongée de 80 mg

<u>Etat membre</u>	<u>Médicament</u>
Estonie, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Grèce, Hongrie, Irlande, Lettonie, Lituanie, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, République Slovaque, Slovaquie, Royaume-Uni	Lescol XL
Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède	Lescol Depot
Autriche, Allemagne	Fluvastatin Novartis
Autriche	Lescol MR
Belgique	Lescol Exel
France	Lescol LP
Allemagne, Luxembourg	Locol
Italie	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugal	Cardiol XL, Canef
Espagne	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

[A compléter au niveau national]