

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI  
DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL’  
AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<b><u>Stato membro EU/EEA</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgio	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgio	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Capsula rigida	Uso orale

Belgio	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgio	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Germania	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Germania	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cipro	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cipro	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cipro	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Repubblica Ceca	Lescol 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Repubblica Ceca	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Repubblica Ceca	Lescol 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Repubblica Ceca	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Repubblica Ceca	Lescol XL	80 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø	Lescol	20 mg	Capsula rigida	Uso orale

	Danimarca				
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danimarca	Lescol	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danimarca	Lescol Depot	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol 40 mg	40 mg	Capsula	Uso orale
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol XL	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Lescol 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Lescol 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francia	LESCOL 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex	LESCOL 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale

	Francia				
Francia	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francia	Fractal 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francia	Fractal 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francia	Lescol LP 80 mg	80 mg	Compresa rivestita con film a rilascio modificato	Uso orale
Francia	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francia	Fractal LP 80 mg	80 mg	Compresa rivestita con film a rilascio modificato	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale

	Germania				
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Germania	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Germania	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecia	Lescol <sup>®</sup> Capsule, hard 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecia	Lescol <sup>®</sup> Capsule, hard 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecia	Lescol <sup>®</sup> XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungheria	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungheria	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danimarca	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Capsula rigida	Uso orale

Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danimarca	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danimarca	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italia	Lescol	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italia	Lescol	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330	Lipaxan	20 mg	Capsula rigida	Uso orale

	20126 Milano Italia				
Italia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italia	Lipaxan	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italia	Primesin	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italia	Primesin	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italia	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italia	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Italia	Lescol 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italia	Lipaxan 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italia	Primesin 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Latvia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale



	FIN-02130 Espoo Finlandia				
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol XL	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lescol	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lescol	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lescol XL	80 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	LESCOL	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	LESCOL	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Paesi Bassi	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Paesi Bassi	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Paesi Bassi	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Germania	Lescol	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol XL	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale

Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Lescol	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Lescol	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portogallo	Cardiol 20	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portogallo	Cardiol 40	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Canef	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Canef	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.	Lescol XL	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

	Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portogallo				
Portogallo	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portogallo	Cardiol XL	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Canef 80 mg	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Romania	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	LESCOL 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Romania	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	LESCOL 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Romania	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	LESCOL XL	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Slovacchia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Repubblica Ceca	Lescol 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Slovacchia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Repubblica Ceca	Lescol 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Slovacchia	Novartis, s.r.o.	Lescol XL 80 mg	80 mg	Compressa a rilascio	Uso orale

	U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Repubblica Ceca			prolungato	
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Lescol 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spain	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Lescol 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Liposit 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Liposit 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Vaditon 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Vaditon 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A.	Digaril 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale

	Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spagna				
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spagna	Digaril 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spagna	Lymetel 20 mg	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spagna	Lymetel 40 mg	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spagna	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spagna	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale

Spagna	Laboratorios Andr�maco, S.A. Doctor Zamenhof n� 36 28027 Madrid Spagna	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Svezia	Lescol	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Svezia	Lescol	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Svezia	Lescol Depot	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Capsula rigida	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

## **ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO  
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**



## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LESCOL E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Lescol, agente ipocolesterolemizzante completamente sintetico, è un inibitore competitivo dell'HMG-CoA reduttasi, che è responsabile della conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, un precursore degli steroli, compreso il colesterolo. Le capsule di Lescol IR (Lescol a rilascio immediato) da 20 mg e 40 mg sono state registrate per la prima volta nel 1993. La prima autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa nel 2000 per le compresse di Lescol XL (Lescol a rilascio prolungato) 80 mg. Lescol 20 mg, 40 mg sono capsule rigide in gelatina e Lescol 80 mg è una compressa rivestita con film a rilascio modificato.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Novartis ha completato il progetto europeo di condivisione del lavoro sulla dicitura pediatrica il 24 luglio 2007. Lo Stato membro di riferimento era la Germania (BfArM). In seguito alla procedura, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato la dicitura pediatrica approvata a tutti gli Stati membri dell'UE.

Lescol era incluso nell'elenco dei prodotti per cui era prevista l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, stilato dal CMD(h), ai sensi dell'articolo 30(2) della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche. L'armonizzazione degli aspetti relativi alla qualità non rientrava in questa procedura ai sensi dell'articolo 30.

#### **Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche**

- **Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista**

Il CHMP ha convenuto con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sul fatto che ulteriori dichiarazioni in merito all'esclusione di determinati disturbi delle lipoproteine (ad es. varianti omozigoti dell'ipercolesterolemia familiare e altri tipi secondo Fredrickson con ipertrigliceridemia predominante o forme secondarie di ipercolesterolemia) non sono necessarie nel paragrafo delle indicazioni. Il CHMP ha anche concordato con la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non includere una raccomandazione di valutare le cause dell'ipercolesterolemia secondaria nel paragrafo delle indicazioni. La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di includere la risposta alla dieta e altre misure (ad es. attività fisica, riduzione del peso) è stata anch'essa considerata accettabile perché in linea con i testi informativi su altri prodotti contenenti statine.

Il CHMP ha concordato con la seguente dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questa indicazione:

***'Trattamento degli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche (ad es. attività fisica, riduzione del peso) è inadeguata'.***

#### **Popolazione pediatrica**

Il disegno in aperto e l'assenza di un gruppo di controllo con placebo non ha permesso di trarre conclusioni valide in merito all'efficacia e alla sicurezza in questa popolazione di pazienti a causa di alcuni limiti metodologici. Inoltre, non è stata concessa nessuna indicazione pediatrica attraverso il progetto pediatrico europeo di condivisione del lavoro e non sono stati presentati nuovi dati clinici per questa procedura ai sensi dell'articolo 30. Pertanto il CHMP ha convenuto sul fatto che i dati clinici disponibili non potevano essere considerati informazioni sufficienti per sostenere una dichiarazione di indicazione pediatrica.

- **Prevenzione secondaria degli eventi cardiaci maggiori negli adulti con cardiopatia coronarica in seguito ad intervento coronarico percutaneo (PCI)**

L'indicazione di prevenzione secondaria nei pazienti in seguito a PCI si basa sullo studio LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). Lo studio LIPS (studio LES-EUR-01) è stato condotto per stabilire se

la terapia con fluvastatina riduceva il rischio a lungo termine di MACE (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione coronarica) nei pazienti affetti da cardiopatia coronarica in seguito ad intervento coronarico percutaneo dall'esito favorevole. L'incidenza di MACE è stata del 21,4% con la fluvastatina e del 26,7% con il placebo. Sulla base dell'analisi della regressione di Cox il rapporto di rischio per i MACE veniva calcolato a 0,78, l'equivalente di una riduzione del 22% statisticamente significativa del rischio di MACE per i pazienti sottoposti a trattamento nel gruppo Lescol rispetto al gruppo placebo. I rapporti di rischio di morte cardiaca (RR 0,53) e morte cardiaca o infarto miocardico non fatale (RR 0,69) erano anch'essi inferiori a 1 ma lo studio non era mirato per questi endpoint. Questo risultato era indipendente dai livelli basali di colesterolo totale.

In generale Lescol si dimostrava sicuro e ben tollerato e il profilo di sicurezza osservato era coerente con il profilo di eventi avversi noti.

Il CHMP ha concordato con la seguente dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questa indicazione:

***'Prevenzione secondaria degli eventi cardiaci avversi maggiori negli adulti con cardiopatia coronarica in seguito ad intervento coronarico percutaneo (vedere paragrafo 5.1).'***

#### **Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione**

- **Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista**

##### **Dose iniziale raccomandata**

Il CHMP ha convenuto sul fatto che la dose iniziale proposta di 40 mg nei pazienti che necessitavano di ridurre il colesterolo LDL di  $\geq 25\%$  è giustificata dai dati clinici forniti. Dal punto di vista dell'efficacia, la dose da 80 mg garantiva una riduzione affidabile del colesterolo LDL di almeno il 30% rispetto al basale a 24 settimane. Un'analisi delle banche dati degli studi clinici raggruppati degli studi per la registrazione di Lescol IR o Lescol XL forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato che la probabilità di ottenere riduzioni dell'LDL di  $\geq 25\%$  era modesta con un dosaggio giornaliero di 20 mg di fluvastatina. Inoltre, la riduzione relativa del colesterolo LDL è simile nei vari livelli basali di colesterolo LDL. Pertanto il CHMP raccomandava che la dose iniziale di 40 mg aumentata a 80 mg/die, tenendo conto della risposta del paziente, sarebbe più appropriata dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza. Questo è anche in linea con le raccomandazioni relative alla posologia di tutte le altre statine.

Il CHMP ha concordato con la seguente dicitura per un dosaggio iniziale flessibile tra 40 e 80 mg:

***'Il range di dose raccomandato è di 20 - 80 mg / die. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del colesterolo LDL ad un valore desiderato di  $< 25\%$ , si può optare per una dose iniziale da 20 mg sotto forma di una capsula assunta la sera. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del colesterolo LDL ad un valore desiderato di  $\geq 25\%$ , la dose iniziale raccomandata è di 40 mg in una capsula assunta la sera. La dose può essere aumentata a 80 mg / die, somministrati in dose singola (una compressa di Lescol XL) a qualsiasi ora del giorno oppure sotto forma di una capsula da 40 mg somministrata due volte al giorno (una al mattino e una alla sera).'***

##### **Trattamento concomitante con altri farmaci modificanti i livelli di lipidi**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati pubblicati per sostenere l'efficacia e la sicurezza di Lescol/Lescal XL in combinazione con acido nicotinico, colestiramina o fibrati. Tuttavia, poiché si è osservato un aumento del rischio di miopatia nei pazienti che ricevevano altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi insieme a fibrati o niacina, tali combinazioni devono essere usate con cautela.

La seguente dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata considerata accettabile per il CHMP:

***'Lescol è efficace in monoterapia. Se Lescol viene usato in combinazione con colestiramina o altre resine, deve essere somministrato almeno 4 ore dopo la resina al fine di evitare un'interazione significativa dovuta al legame del farmaco alla resina stessa. Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con fibrati o niacina, bisogna valutare con attenzione il rapporto***

*rischi/benefici del trattamento concomitante (per l'uso con fibrati o niacina, vedere paragrafo 4.5)'.*

- **Prevenzione secondaria degli eventi cardiaci maggiori negli adulti con cardiopatia coronarica in seguito ad intervento coronarico percutaneo (PCI)**

Per l'indicazione di prevenzione della cardiopatia coronarica secondaria nei pazienti in seguito a terapia transcatetere/PCI, è stata generalmente proposta come adeguata una dose di 80 mg. Nello studio LIPS che era alla base di questa indicazione, è stata usata come dose iniziale la dose giornaliera da 80 mg di fluvastatina (ovvero Lescol IR 40 mg due volte al giorno).

Il CHMP ha concordato con la seguente dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

*'Nei pazienti affetti da cardiopatia coronarica in seguito ad intervento coronarico percutaneo, la dose giornaliera corretta è di 80 mg'.*

#### **Assunzione del medicinale e dei pasti**

La raccomandazione che Lescol capsule può essere assunto indipendentemente dai pasti è ampiamente coerente nei vari Stati membri dell'UE.

#### **Intervalli di titolazione della dose**

I dati sulla riduzione del colesterolo LDL in diversi momenti di valutazione basati sull'analisi di efficacia raggruppata del programma per la registrazione di Lescol XL sostengono la seguente raccomandazione:

*'L'effetto ipolipemizzante massimo con una determinata dose si ottiene entro 4 settimane. Adattamenti del dosaggio devono essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più'.*

#### **Popolazioni speciali**

##### Bambini e adolescenti

Piccole modifiche derivanti dalla dicitura del progetto di condivisione del lavoro riflettono i dati pediatrici e sono state considerate accettabili.

Il CHMP ha concordato con la seguente dicitura:

##### **'Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote**

*'Prima di avviare il trattamento con Lescol/Lescol XL in bambini e adolescenti dai 9 anni d'età in su con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipocolesterolemizzante standard da continuare durante il trattamento.*

*La dose iniziale raccomandata è di una capsula di Lescol da 20 mg. Il dosaggio deve essere adattato ad intervalli di 6 settimane. Le dosi devono essere personalizzate in base ai livelli basali di colesterolo LDL e all'obiettivo terapeutico raccomandato da raggiungere. La dose giornaliera massima somministrata è di 80 mg sotto forma di una capsula di Lescol 40 mg due volte al giorno o di una sola compressa di Lescol da 80 mg una volta al giorno.*

*L'uso della fluvastatina in combinazione con acido nicotinico, colestiramina o fibrati nei bambini e negli adolescenti non è stato sperimentato.*

*Lescol/Lescol XL è stato sperimentato solo nei bambini dai 9 anni in su con ipercolesterolemia familiare eterozigote'.*

##### Pazienti anziani

Le raccomandazioni sul dosaggio nei pazienti anziani sono coerenti in tutti gli Stati membri nel dichiarare che non sono necessari adattamenti del dosaggio.

##### Insufficienza epatica

Una dichiarazione che Lescol/Lescol XL è controindicato nei pazienti con malattia epatica attiva oppure elevazioni persistenti non spiegate delle transaminasi sieriche viene inclusa in questo paragrafo 4.2 e anche nei paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2.

#### Insufficienza renale

Le analisi della banca dati degli studi clinici raggruppati su Lescol e dello studio ALERT presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito ulteriori dati in merito all'efficacia e alla sicurezza della fluvastatina 40-80 mg nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, non è comunque possibile trarre conclusioni adeguate in merito al favorevole rapporto rischi/benefici delle dosi > 40 mg nell'insufficienza renale severa, dal momento che non è stato possibile un confronto diretto dose-livello tra Lescol 40 e 80 mg/die e dal momento che la popolazione di pazienti studiati con insufficienza renale severa era limitata. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che non c'è nessun problema serio di sicurezza con Lescol rispetto al placebo, per tutte le categorie di funzione renale. Pertanto, non c'è nessun motivo evidente per una controindicazione delle dosi > 40 mg nell'insufficienza renale di grado severo ma sarebbe più opportuno avviare queste dosi elevate con cautela.

Sulla base della raccomandazione formulata dal CHMP, è stata concordata la seguente dicitura proposta:

#### **'Insufficienza renale**

***Lescol/Lescol XL viene metabolizzato dal fegato e meno del 6% della dose somministrata viene escreta nelle urine. Le proprietà farmacocinetiche della fluvastatina restano invariate nei pazienti con insufficienza renale tra lieve e severa. Pertanto, in questi pazienti, non sono necessari adeguamenti del dosaggio ma, vista la limitata esperienza acquisita con dosi > 40 mg/die, in caso di insufficienza renale severa (clearance della creatinina <0,5 ml/sec oppure 30 ml/min), queste dosi devono essere avviate con cautela'.***

#### **Paragrafo 4.3 - Controindicazioni**

C'è coerenza in tutti gli Stati membri dell'UE nel controindicare Lescol/Lescol XL per i pazienti con nota ipersensibilità alla fluvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti e nei pazienti con malattia epatica attiva oppure elevazioni persistenti non spiegate delle transaminasi sieriche. Vista la possibilità di teratogenicità con le statine in quanto classe, il rapporto rischi/benefici per l'uso in gravidanza è stato considerato sfavorevole per le statine, compresa la fluvastatina, e la controindicazione in gravidanza è giustificata.

#### **Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il CHMP ha ritenuto ragionevole mantenere le raccomandazioni sulle analisi della funzionalità epatica che sono state attuate nella pratica clinica negli ultimi decenni, anche se il monitoraggio di routine delle transaminasi è stato scoraggiato più recentemente da diversi esperti.

Il testo proposto in merito alle raccomandazioni relative al muscolo scheletrico riflette la dicitura usata attualmente nella maggior parte degli Stati membri dell'UE ed è in linea con diverse raccomandazioni pubblicate sulle avvertenze e precauzioni per il muscolo scheletrico. La dichiarazione che casi isolati di miopatia sono stati documentati post-commercializzazione per la somministrazione concomitante di fluvastatina e ciclosporina e la dichiarazione relativa alla somministrazione concomitante di fluvastatina e colchicine sono state incluse nella proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e accettate dal CHMP. Lo specifico riferimento alle condizioni di trapianto cardiaco e alla ciclosporina sembra sufficientemente coperto dalla dichiarazione generale per i farmaci immunosoppressori.

Sulla base della relazione del Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza in merito all'associazione di inibitori dell'HMG CoA reduttasi, questo paragrafo è stato anche aggiornato per includere la malattia polmonare interstiziale. Il CHMP ha concordato con la dicitura proposta per la popolazione pediatrica in linea con la dicitura concordata durante il progetto europeo di condivisione del lavoro.

Non sono disponibili dati clinici per Lescol nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote e viene dichiarato in questo paragrafo.

#### **Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le interazioni con gli alimenti erano limitate al succo di pompelmo.

#### **Paragrafo 4.6 - Gravidanza e allattamento**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha convenuto sul fatto che la controindicazione è giustificata dal punto di vista medico dal momento che con le statine non si possono escludere danni al feto (o al neonato allattato). Le raccomandazioni che le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace e il trattamento deve essere interrotto se le donne iniziano una gravidanza mentre assumono Lescol/Lescol XL sono state incluse.

Nella vasta maggioranza degli Stati membri dell'UE Lescol/Lescol XL è controindicato nelle donne che allattano al seno e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inserito una dichiarazione a tal proposito.

#### **Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

È stata inserita una dichiarazione che non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati attualmente elencati sono rappresentati in modo coerente nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli Stati membri dell'UE ad eccezione della reazione anafilattica, che è stata inclusa di recente. Le informazioni sul prodotto sono state anche aggiornate in base alla relazione del Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza del CHMP sugli inibitori dell'HMG CoA reduttasi per includere i seguenti effetti indesiderati che sono stati documentati con alcune statine: disturbi del sonno, compresa insonnia e incubi, perdita di memoria, disfunzione sessuale, depressione, casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente con la terapia a lungo termine. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche inserito la dichiarazione derivante dal progetto europeo di condivisione del lavoro.

#### **Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio**

Una raccomandazione generale di tenere sotto controllo la funzione epatica e i livelli di creatin chinasi (CK) sembrava un approccio ragionevole considerando che ci si può aspettare generalmente effetti sul fegato e sui muscoli in caso di sovradosaggio di statine. L'ampia raccomandazione di "misure di supporto" coprirebbe misure di decontaminazione gastrointestinale, laddove opportuno.

#### **Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche**

Vista l'eterogeneità nella presentazione dei dati degli studi clinici per la dislipidemia nei vari Stati membri, è stato proposto un approccio conciso comprendente dati su Lescol IR derivanti dagli studi controllati con placebo raggruppati e dati derivanti dal programma di sviluppo di Lescol XL. I risultati a 24 settimane di entrambi i programmi sono stati presentati in un'unica tabella con limitata ripetizione nel testo, al fine di migliorare la chiarezza delle informazioni e la facilità d'impiego.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una sintesi dei dati degli studi clinici derivante dallo studio LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) comprendente una dichiarazione che non si conosceva la significatività dei risultati angiografici.

Una sintesi dei dati dello studio clinico LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) attualmente usata nella maggior parte degli Stati membri appariva estremamente concisa e quindi è stata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. È stata aggiunta l'informazione che lo studio è stato condotto nei pazienti in seguito ad intervento coronarico percutaneo.

Anche le informazioni pediatriche del progetto europeo di condivisione del lavoro sono state inserite con piccole modifiche redazionali.

### **Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche**

Il CHMP ha concordato con la dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **Paragrafo 5.3 - Dati preclinici di sicurezza**

Durante la procedura, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di sintetizzare questo paragrafo, descrivendo i risultati degli studi preclinici in dichiarazioni brevi e qualitative, in base alla linea guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto. La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata modificata e considerata accettabile dal CHMP:

*'Gli studi convenzionali, compresi quelli di farmacologia di sicurezza, genotossicità, tossicità della dose ripetuta, cancerogenicità e tossicità per il ciclo riproduttivo non hanno indicato altri rischi per il paziente oltre a quelli previsti in considerazione del meccanismo d'azione farmacologico. In studi di tossicità è stata identificata una varietà di alterazioni comuni agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Sulla base delle osservazioni cliniche, le analisi della funzione epatica sono già raccomandate (vedere paragrafo 4.4). L'ulteriore tossicità osservata negli animali era alternativamente non pertinente per l'uso negli esseri umani oppure si verificava a livelli di esposizione sufficientemente oltre l'esposizione massima umana, il che indica una scarsa rilevanza per l'uso clinico. Nonostante le considerazioni teoriche in merito al ruolo del colesterolo nello sviluppo dell'embrione, studi sugli animali non hanno suggerito un potenziale embriotossico e teratogeno della fluvastatina'.*

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

Considerando che

- l'ambito del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo.

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica interna al comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio i cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo si trovano all'interno dell'allegato III di Lescol e denominazioni associate (cfr. Allegato I).

Il CHMP ha stabilito che le seguenti indicazioni sono sostenute dai dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche (ad esempio attività fisica, riduzione del peso) è inadeguata.
- Prevenzione secondaria degli eventi cardiaci avversi maggiori negli adulti con cardiopatia coronarica in seguito ad intervento coronarico percutaneo (vedere paragrafo 5.1).

Il CHMP era del parere che i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intesi a sostenere l'indicazione *"Lescol/Lescol XL è indicato per rallentare la progressione dell'aterosclerosi coronarica negli adulti con ipercolesterolemia primaria e cardiopatia coronarica"* non fossero significativi dal punto di vista clinico e che quindi non si potesse stabilire un rapporto rischi/benefici favorevole.

L'indicazione pediatrica non è stata concessa durante la valutazione dei dati pediatrici attraverso la procedura europea di condivisione del lavoro. Dal momento che durante il deferimento per l'armonizzazione non sono stati presentati nuovi dati, il CHMP ha confermato che non si poteva concedere un'indicazione pediatrica durante questa procedura di deferimento per l'armonizzazione ai sensi dell'articolo 30. Tuttavia diciture appropriate per la popolazione pediatrica sono state incluse nei paragrafi concordati durante la procedura europea di condivisione del lavoro; paragrafi 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Dal momento che i dati disponibili suggeriscono che non esiste nessun problema di sicurezza serio per Lescol rispetto al placebo, per tutte le categorie di funzione renale il CHMP ha convenuto sul fatto che dosi > 40 mg nell'insufficienza renale severa non sarebbero controindicate, ma che sarebbe necessario avviare queste dosi elevate con cautela. Per quanto riguarda il paragrafo 5.3 - Dati preclinici di sicurezza - la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata modificata e considerata accettabile dal CHMP.

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 20 mg capsule rigide

Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide

Lescol XL e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: fluvastatina (come fluvastatina sodica)

Una capsula di Lescol contiene 21,06 mg di fluvastatina sodica pari a 20 mg di fluvastatina acido libero o 42,12 mg di fluvastatina sodica pari a 40 mg di fluvastatina acido libero.

Una compressa a rilascio prolungato di Lescol XL contiene 84,24 mg di fluvastatina sodica pari a 80 mg di fluvastatina acido libero.

Eccipienti:

[Completare con i dati nazionali]

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula rigida

Compressa a rilascio prolungato

[Completare con i dati nazionali]

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Dislipidemia

Trattamento, in aggiunta alla dieta, dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia di tipo misto in adulti quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (come per es. esercizio fisico, riduzione di peso) non è adeguata.

#### Prevenzione secondaria della cardiopatia coronarica

Prevenzione secondaria di eventi cardiaci maggiori in adulti con cardiopatia coronaria dopo interventi coronarici percutanei (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### *Adulti*

#### Dislipidemia

Prima di iniziare il trattamento con Lescol/Lescol XL, i pazienti devono seguire una dieta ipocolesterolemizzante standard che deve essere continuata durante il trattamento.

Le dosi iniziali e di mantenimento devono essere personalizzate a seconda dei livelli basali di C-LDL e del traguardo terapeutico che si intende raggiungere.

L'intervallo di dose raccomandato è 20-80 mg/die. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del C-LDL < 25%, può essere usata una dose iniziale di 20 mg cioè una capsula alla sera. Per i pazienti che necessitano di una riduzione del C-LDL ≥ 25%, la dose iniziale raccomandata è 40 mg cioè una capsula alla sera. La dose giornaliera può essere sovratitolata a 80 mg, somministrata come dose

singola (una compressa di Lescol XL) in qualsiasi momento della giornata oppure come una capsula da 40 mg presa due volte al giorno (una al mattino e l'altra alla sera).

Il massimo effetto ipolipemizzante con la dose assunta è raggiunto entro 4 settimane. Aggiustamenti del dosaggio devono essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più.

#### Prevenzione secondaria della cardiopatia coronarica

Nei pazienti con cardiopatia coronarica dopo intervento coronarico percutaneo, la dose giornaliera appropriata è di 80 mg.

Lescol è efficace in monoterapia. Quando Lescol è utilizzato in associazione con colestiramina o altre resine, deve essere somministrato almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina per evitare un'importante interazione data dal legame del farmaco alla resina. Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con un fibrato o niacina, si deve valutare attentamente il beneficio e il rischio del trattamento concomitante (per l'uso con fibrati o niacina vedere paragrafo 4.5).

#### Popolazione pediatrica

##### Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Prima di iniziare il trattamento con Lescol/Lescol XL in bambini e adolescenti di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il paziente deve seguire una dieta ipocolesterolemizzante standard e continuarla durante il trattamento.

La dose iniziale raccomandata è una capsula di Lescol 20 mg. Gli aggiustamenti del dosaggio, devono essere effettuati ad intervalli di 6 settimane. Le dosi devono essere personalizzate a seconda dei livelli basali di C-LDL e del traguardo terapeutico raccomandato che si intende raggiungere. La massima dose giornaliera è 80 mg somministrata come una capsula di Lescol 40 mg due volte al giorno oppure come una compressa di Lescol 80 mg una volta al giorno.

Nei bambini e negli adolescenti non è stato studiato l'uso di fluvastatina in associazione con acido nicotinico, colestiramina o fibrati.

Lescol/Lescol XL è stato studiato solo in bambini di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

#### Compromissione renale

Lescol/Lescol XL è eliminato dal fegato, con una frazione escreta nelle urine inferiore al 6% della dose somministrata. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a grave la farmacocinetica di fluvastatina rimane immodificata. Pertanto in questi pazienti non sono necessari aggiustamenti della dose, tuttavia, a causa di esperienza limitata con dosi > 40 mg/die, in caso di grave insufficienza renale (CLCr <0,5 ml/sec o 30 ml/min) queste dosi devono essere somministrate con cautela..

#### Compromissione epatica

Lescol/Lescol XL è controindicato in pazienti con malattia epatica in fase attiva o in presenza di innalzamenti persistenti, di natura non accertata, delle transaminasi sieriche (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Anziani

In questa popolazione non sono necessari aggiustamenti posologici in funzione dell'età.

#### Modalità di somministrazione

Le capsule di Lescol e le compresse di Lescol XL possono essere assunte con o senza cibo e devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Lescol/Lescol XL è controindicato:

- in pazienti con accertata ipersensibilità alla fluvastatina o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- in pazienti con malattia epatica in fase attiva o in presenza di innalzamenti persistenti, di natura non accertata, delle transaminasi sieriche (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Funzionalità epatica

Come per altri farmaci ipolipemizzanti, è raccomandata in tutti i pazienti l'esecuzione di prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento ed alla 12 settimana dall'inizio del trattamento o in caso di aumento del dosaggio ed in seguito periodicamente. Se si dovesse verificare un aumento dell'aspartato aminotransferasi o dell'alanina aminotransferasi, eccedente 3 volte il limite superiore al normale e persistente, la terapia deve essere sospesa. Molto raramente sono stati osservati casi di epatite, presumibilmente legati al farmaco, che si sono risolti con la sospensione del trattamento.

Si deve prestare cautela quando Lescol/Lescol XL è somministrato a pazienti con storia di malattia epatica o che assumono quantità ragguardevoli di alcool.

##### Apparato muscolo-scheletrico

Raramente è stata riportata miopatia con fluvastatina. Sono stati riportati molto raramente miosite e rabdomiolisi. In pazienti con mialgia diffusa di origine non accertata, dolorabilità muscolare o debolezza muscolare, e/o marcato innalzamento dei valori di creatin chinasi (CK), si deve considerare la possibilità di miopatia, miosite o rabdomiolisi. I pazienti devono pertanto essere avvisati di segnalare immediatamente la comparsa di dolori muscolari non altrimenti spiegabili, dolorabilità muscolare o debolezza muscolare, specialmente se tali sintomi si accompagnano a malessere o febbre.

##### Determinazione della creatin chinasi

Attualmente non c'è evidenza sulla necessità di monitorare routinariamente i livelli plasmatici totali di CK o di altri enzimi muscolari in pazienti asintomatici in trattamento con statine. In caso di necessità, la determinazione dei livelli di CK non deve essere effettuata dopo una pesante attività fisica o in presenza di cause alternative che possano plausibilmente incrementare i livelli di CK, poichè tali situazioni rendono difficile l'interpretazione dei risultati.

##### Prima del trattamento

Come per tutte le statine, il medico deve prescrivere la fluvastatina con cautela in pazienti con fattori predisponenti la rabdomiolisi e le sue complicanze. I livelli di creatin chinasi devono essere determinati prima di iniziare il trattamento nelle seguenti situazioni:

- Compromissione renale.
- Ipotiroidismo.
- Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari.
- Precedente storia di tossicità muscolare legata a terapia con una statina o con fibrati.
- Abuso di alcool.
- Negli anziani (età > 70 anni), si deve considerare la necessità di tale determinazione, in presenza di altri fattori predisponenti la rabdomiolisi.

In tali situazioni si deve valutare se procedere col trattamento in funzione del possibile beneficio e si raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5x LSN), questi devono essere nuovamente determinati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati. Se i livelli basali di CK rimangono ancora significativamente elevati (> 5x LSN), il trattamento non deve essere iniziato.

##### Durante il trattamento

Se dovessero verificarsi sintomi muscolari come dolore, debolezza o crampi nei pazienti in trattamento con fluvastatina, bisogna determinare i valori di CK. Se i valori trovati sono significativamente elevati (> 5x LSN), il trattamento deve essere interrotto.

Se i sintomi muscolari sono gravi e causano un disagio giornaliero, si deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento anche se i livelli di CK sono  $\leq 5 \times \text{LSN}$ .

Se i sintomi muscolari dovessero risolversi ed i livelli di CK ritornare nella norma, si può valutare l'opportunità di riprendere nuovamente il trattamento con fluvastatina o un'altra statina al dosaggio più basso e sotto stretto monitoraggio.

Si è osservato che il rischio di miopatia è maggiore in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori (inclusa la ciclosporina), fibrati, acido nicotinico o eritromicina in associazione con altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Sono stati riportati casi isolati di miopatia nel corso della commercializzazione di fluvastatina quando somministrata in associazione con ciclosporina o colchicina. Lescol/Lescol XL deve essere utilizzato con cautela in pazienti in trattamento concomitante con tali medicinali (vedere paragrafo 4.5).

#### Polmonite interstiziale

Con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine, sono stati riportati casi eccezionali di polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato generale di salute (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una polmonite interstiziale, la terapia con la statina deve essere interrotta.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote*

Non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per periodi di trattamento di durata superiore a due anni in pazienti di età  $< 18$  anni. Non sono disponibili dati sullo sviluppo fisico, intellettuale e sessuale in corso di trattamento prolungato. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con Lescol/Lescol XL durante l'infanzia nel ridurre la morbidità e mortalità in età adulta. (vedere paragrafo 5.1).

Fluvastatina è stata studiata solo in bambini di età uguale o superiore a 9 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (per dettagli vedere paragrafo 5.1). Nei bambini in età prepubere, prima di iniziare il trattamento devono essere attentamente valutati i potenziali rischi ed i benefici in quanto l'esperienza in questo gruppo di pazienti è molto limitata.

##### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Non sono disponibili dati sull'uso della fluvastatina in pazienti con una patologia molto rara nota come ipercolesterolemia familiare omozigote.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Fibrati e niacina*

L'assunzione concomitante di fluvastatina e bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato o niacina (acido nicotinico) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla biodisponibilità della fluvastatina o dell'altro agente ipolipemizzante. Poiché si è osservato un rischio maggiore di miopatia e/o rabdomiolisi in pazienti in trattamento con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi in associazione a una qualsiasi di queste molecole, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante deve essere valutato attentamente e queste associazioni devono essere utilizzate solo con cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### *Colchicina*

Con la somministrazione concomitante di colchicina sono stati riportati in casi isolati miotossicità, compresi dolore e debolezza muscolare e rabdomiolisi. Il beneficio e il rischio del trattamento concomitante deve essere valutato attentamente e queste associazioni devono essere utilizzate solo con cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### *Ciclosporina*

Studi in pazienti sottoposti a trapianto renale indicano che la biodisponibilità della fluvastatina (fino a 40 mg/die) non viene aumentata in modo clinicamente significativo in pazienti in terapia stabilizzata con ciclosporina. I risultati ottenuti da un altro studio clinico in cui Lescol XL compresse (80 mg di fluvastatina) veniva somministrato a pazienti sottoposti a trapianto di rene in terapia stabile con ciclosporina, dimostrano che l'esposizione a fluvastatina (AUC) e la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) venivano aumentate di 2 volte rispetto ai valori ottenuti su soggetti sani. Sebbene questi aumenti dei livelli di fluvastatina non fossero clinicamente significativi, si raccomanda cautela nell'utilizzo di tale associazione. Quando associata a ciclosporina, la dose iniziale e di mantenimento di fluvastatina deve essere la più bassa possibile.

Sia Lescol capsule (40 mg di fluvastatina) che Lescol XL compresse (80 mg di fluvastatina) non hanno avuto alcun effetto sulla biodisponibilità della ciclosporina in caso di somministrazione concomitante.

#### *Warfarin e altri derivati cumarinici*

Nei volontari sani, la somministrazione di fluvastatina e di warfarin (dose singola) non ha influenzato negativamente i livelli plasmatici di warfarin ed il tempo di protrombina, in confronto alla somministrazione di warfarin da solo.

Tuttavia, sono stati riportati molto raramente casi isolati di episodi di sanguinamento e/o incrementi del tempo di protrombina, in pazienti in trattamento contemporaneo con fluvastatina e warfarin o altri derivati cumarinici. Nei pazienti in trattamento con warfarin o altri derivati cumarinici, si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina quando si inizia, si interrompe il trattamento con fluvastatina o quando se ne varia il dosaggio.

#### *Rifampicina*

La somministrazione di fluvastatina a volontari sani, pretrattati con rifampicina (rifampin), ha comportato una riduzione della biodisponibilità della fluvastatina di circa il 50%. Sebbene attualmente non esistano evidenze cliniche che supportino un'alterazione dell'efficacia ipolipemizzante della fluvastatina nei pazienti sottoposti a terapia protratta con rifampicina (per es. nella terapia della tubercolosi) può essere giustificato un adeguato aggiustamento della dose di fluvastatina, per assicurare una soddisfacente riduzione dei livelli lipidici.

#### *Antidiabetici orali*

Per i pazienti in terapia con sulfaniluree per via orale (glibenclamide (gliburide), tolbutamide) per il trattamento del diabete mellito (tipo 2) non insulino-dipendente (NIDDM), l'aggiunta di fluvastatina non ha indotto variazioni clinicamente significative del controllo glicemico. In pazienti con NIDDM trattati con glibenclamide (n=32), la somministrazione di fluvastatina (40 mg due volte al giorno per 14 giorni) ha aumentato la  $C_{max}$  media, l'AUC ed il  $t_{1/2}$  della glibenclamide di circa il 50%, 69% e 121% rispettivamente. La glibenclamide (da 5 a 20 mg al giorno) ha aumentato la  $C_{max}$  media e l'AUC della fluvastatina rispettivamente del 44% e del 51%. In questo studio non si sono verificate modifiche dei livelli di glucosio, insulina e C-peptide. Tuttavia i pazienti in terapia concomitante con glibenclamide (gliburide) e fluvastatina devono continuare ad essere adeguatamente monitorati quando la dose di fluvastatina viene aumentata a 80 mg al giorno.

#### *Sequestranti degli acidi biliari*

La fluvastatina deve essere assunta almeno 4 ore dopo l'assunzione della resina (per es. colestiramina) per evitare un'interazione significativa dovuta al legame del farmaco con la resina.

#### *Fluconazolo*

La somministrazione di fluvastatina a volontari sani pretrattati con fluconazolo (inibitore del CYP 2C9) ha comportato un aumento dell'esposizione a fluvastatina e della concentrazione di picco di fluvastatina di circa l'84% e del 44%. Sebbene non vi siano evidenze cliniche che il profilo di sicurezza di fluvastatina sia stato alterato in pazienti pretrattati con fluconazolo per 4 giorni, si deve prestare cautela quando fluvastatina viene somministrata in associazione con fluconazolo.

#### *Antagonisti dei recettori H2 per l'istamina ed inibitori della pompa protonica*

L'assunzione concomitante di fluvastatina e cimetidina, ranitidina o omeprazolo comporta un aumento della biodisponibilità della fluvastatina, che tuttavia non è di rilevanza clinica.

#### *Fenitoina*

L'entità complessiva delle variazioni dei valori farmacocinetici della fenitoina durante la somministrazione contemporanea con fluvastatina è relativamente modesta e clinicamente non significativa. Di conseguenza è sufficiente il monitoraggio routinario dei livelli plasmatici di fenitoina durante la somministrazione contemporanea con fluvastatina.

#### *Farmaci cardiovascolari*

Quando la fluvastatina è somministrata in concomitanza con propranololo, digossina, losartan o amlodipina non si verificano interazioni farmacocinetiche clinicamente significative. In base ai dati di farmacocinetica non sono richiesti controlli o aggiustamenti della dose quando la fluvastatina è somministrata contemporaneamente a questi farmaci.

#### *Itraconazolo e eritromicina*

L'assunzione concomitante di fluvastatina con itraconazolo ed eritromicina, potenti inibitori del citocromo P450 (CYP) 3A4, ha effetti minimi sulla biodisponibilità della fluvastatina. In base al coinvolgimento minimo di questo enzima nel metabolismo della fluvastatina, è improbabile che altri inibitori del CYP 3A4 (per es. ketoconazolo, ciclosporina) influenzino la biodisponibilità della fluvastatina.

#### *Succo di pompelmo*

In base all'assenza di interazioni di fluvastatina con altri substrati del CYP3A4, non sono attese interazioni con il succo di pompelmo.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Fluvastatina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di fluvastatina durante la gravidanza.

Poiché gli inibitori della HMG-CoA reduttasi diminuiscono la sintesi del colesterolo e probabilmente quella di altre sostanze biologicamente attive derivate dal colesterolo, essi potrebbero causare danni al feto quando somministrati a donne in gravidanza. Pertanto Lescol/Lescol XL è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante l'assunzione di Fluvastatina.

Qualora, nel corso della terapia con Lescol/Lescol XL, venga accertato uno stato di gravidanza, la terapia deve essere interrotta.

#### Allattamento

Sulla base dei dati preclinici, ci si attende che la fluvastatina sia escreta nel latte umano. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di fluvastatina su neonati/bambini.

Lescol/Lescol XL è controindicato nelle donne che allattano.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono lievi sintomi gastrointestinali, insonnia e cefalea.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono suddivise in base alla frequenza, le più frequenti per prime, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), includendo casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1 Reazioni avverse**

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Molto raro:	Reazione anafilattica
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune:	Insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	Cefalea
Molto raro:	Parestesia, disestesia, ipoestesia anche note per essere associate a sottostanti disordini lipidici
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto raro:	Vasculite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Dispepsia, dolore addominale, nausea
Molto raro:	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro:	Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità quali rash, orticaria
Molto raro:	Altre reazioni cutanee (ad es. eczema, dermatite, esantema bolloso), edema del volto, angioedema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Raro:	Mialgia, debolezza muscolare, miopatia
Molto raro:	Rabdomiolisi, miosite, reazioni lupus eritematoso simili

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

- Disturbi del sonno, inclusi insonnia e incubi
- Perdita della memoria
- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di polmonite interstiziale, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

#### Popolazione pediatrica

##### Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Il profilo di sicurezza di fluvastatina in bambini ed adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote valutato in due studi clinici non comparativi, in aperto, condotti su 114 pazienti di età compresa da 9 a 17 anni, è risultato simile a quello osservato nei pazienti adulti. In entrambi gli studi clinici non sono stati osservati effetti sulla crescita e sullo sviluppo sessuale. La capacità degli studi di individuare un qualsiasi effetto del trattamento in questo ambito è stata tuttavia scarsa.

#### Evidenze di laboratorio



Alterazioni biochimiche della funzionalità epatica sono state associate al trattamento con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e con altri ipolipemizzanti. Sulla base di analisi raggruppate di studi clinici controllati, aumenti confermati dei livelli di alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi superiori a 3 volte il limite superiore alla norma si sono manifestati nello 0,2% con Lescol capsule 20 mg/die, tra 1,5% a 1,8% con Lescol capsule 40 mg/die, nell'1,9% con Lescol XL compresse 80 mg/die e tra 2,7% a 4,9% con Lescol capsule 40 mg due volte al giorno. La maggioranza dei pazienti con queste evidenze biochimiche anormali era asintomatica. Marcati incrementi dei livelli di CK a più di 5x LSN si sono manifestati in un numero molto piccolo di pazienti (da 0,3 a 1,0%).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi c'è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di fluvastatina. Non esiste uno specifico trattamento per il sovradosaggio di Lescol/Lescol XL. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite le misure necessarie di supporto. Devono essere monitorati i test di funzionalità epatica e i livelli sierici di CK.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10A A04

La fluvastatina, un'agente ipolipemizzante di completa sintesi chimica, è un inibitore competitivo della HMG-CoA reduttasi, responsabile della conversione di HMG-CoA a mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. La fluvastatina esercita il suo principale effetto a livello epatico ed è principalmente un racemo di due eritro-enantiomeri, uno dei quali è responsabile dell'attività farmacologica. L'inibizione della biosintesi del colesterolo riduce il colesterolo negli epatociti, il che stimola la sintesi dei recettori per le LDL e di conseguenza incrementa la captazione delle LDL stesse. Il risultato finale di questi meccanismi è una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo.

Lescol/Lescol XL riduce i livelli di C-totale, C-LDL, Apo B e trigliceridi ed aumenta i livelli di C-HDL in pazienti con ipercolesterolemia e dislipidemia di tipo misto.

In 12 studi controllati verso placebo condotti in pazienti con iperlipoproteinemia di Tipo IIa o IIb, Lescol è stato somministrato da solo a 1.621 pazienti con dosaggi giornalieri di 20 mg, 40 mg e 80 mg (40 mg due volte al giorno) per almeno 6 settimane. Nell'analisi alla settimana 24, i dosaggi giornalieri di 20 mg, 40 mg e 80 mg hanno portato a riduzioni dose-correlate del C-totale, C-LDL, Apo B e dei trigliceridi e incrementi del C-HDL (vedere Tabella 2).

Lescol XL è stato somministrato a più di 800 pazienti nell'ambito di tre studi registrativi con durata del trattamento con il farmaco attivo di 24 settimane ed è stato confrontato con Lescol 40 mg una o due volte al giorno. Somministrato in singola dose giornaliera di 80 mg, Lescol XL ha ridotto significativamente il C-totale, C-LDL, trigliceridi (TG) e Apo B (vedere Tabella 2).

La risposta terapeutica è chiaramente dimostrata entro due settimane e una risposta massima è raggiunta entro quattro settimane. Dopo quattro settimane di terapia, la riduzione media del C-LDL è stata del 38% e alla settimana 24 (endpoint) la riduzione media del C-LDL è stata del 35%. Sono stati osservati anche incrementi significativi del C-HDL.

**Tabella 2 Modifica percentuale media dei parametri lipidici alla settimana 24 rispetto al basale**  
**Studi controllati verso placebo (Lescol) e studi controllati verso attivo (Lescol XL)**

	C-totale		TG		C-LDL		Apo B		C-HDL	
Dosaggio	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
<b>Tutti i pazienti</b>										
Lescol 20 mg <sup>1</sup>	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Lescol 40 mg <sup>1</sup>	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Lescol 40 mg due volte al giorno <sup>1</sup>	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol XL 80 mg <sup>2</sup>	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
<b>TG al basale ≥ 200 mg/dl</b>										
Lescol 20 mg <sup>1</sup>	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Lescol 40 mg <sup>1</sup>	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Lescol 40 mg due volte al giorno <sup>1</sup>	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol XL 80 mg <sup>2</sup>	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

<sup>1</sup> Dati per Lescol da 12 studi controllati verso placebo

<sup>2</sup> Dati per Lescol XL compressa da 80 mg da tre studi controllati della durata di 24 settimane

Nello studio LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), l'effetto della fluvastatina sull'aterosclerosi coronarica è stato valutato mediante angiografia coronarica quantitativa in pazienti di sesso maschile e femminile (da 35 a 75 anni) con malattia coronarica e livelli basali di C-LDL da 3,0 a 4,9 mmol/l (da 115 a 190 mg/dl). In questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato, 429 pazienti sono stati trattati con fluvastatina 40 mg/die o con placebo. Gli angiogrammi coronarici quantitativi sono stati valutati al basale e dopo 2,5 anni di trattamento e su 429 pazienti ne sono stati valutati 340. Il trattamento con fluvastatina ha rallentato la progressione delle lesioni aterosclerotiche coronariche di 0,072 mm (intervalli di confidenza del 95% per la differenza di trattamento da -0,1222 a -0,022 mm) durante i 2,5 anni, misurata come modifica del diametro minimo del lume interno (fluvastatina -0,028 mm vs placebo -0,100 mm). Non è stata dimostrata alcuna correlazione diretta tra le evidenze angiografiche e il rischio di eventi cardiovascolari.

Nello studio LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), l'effetto della fluvastatina sugli eventi cardiaci maggiori (MACE; cioè morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale e rivascolarizzazione coronarica) è stato valutato in pazienti con cardiopatia coronarica che erano già stati sottoposti con successo ad un primo intervento coronario percutaneo. Lo studio comprendeva pazienti maschi e femmine (da 18 a 80 anni) e con livelli basali di C-totale compresi tra 3,5 e 7,0 mmol/l (da 135 a 270 mg/dl).

In questo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, la fluvastatina (n=844), somministrata a 80 mg al giorno per 4 anni, ha significativamente ridotto il rischio del primo MACE del 22% (p = 0,013) in confronto al placebo (n=833). L'endpoint primario MACE si è verificato nel 21,4% dei pazienti trattati con fluvastatina rispetto al 26,7% dei pazienti trattati con placebo (differenza in rischio assoluto: 5,2%; 95% IC: 1,1 a 9,3). Tali effetti benefici sono stati particolarmente evidenti in pazienti con diabete mellito e in pazienti con malattia multivasale.

### Popolazione pediatrica

#### Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

La sicurezza e l'efficacia di Lescol e Lescol XL in bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 16 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote è stata valutata in 2 studi clinici non controllati, in aperto della durata di 2 anni. Sono stati trattati con fluvastatina 114 pazienti (66 ragazzi e 48 ragazze) ai quali è stato somministrato Lescol capsule (da 20 mg/die a 40 mg due volte al giorno) o Lescol XL 80 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, con un regime di titolazione della dose basatosi sui valori di C-LDL.

Nel primo studio sono stati arruolati 29 maschi in età prepubere, di età compresa tra 9 e 12 anni, che avevano un livello di C-LDL > 90°percentile in base all'età ed un genitore con ipercolesterolemia

primaria e storia familiare di cardiopatia ischemica precoce o xantomi tendinei. La media basale di C-LDL era 226 mg/dl, equivalente a 5,8 mmol/l (intervallo: 137-354 mg/dl, equivalente a 3,6-9,2 mmol/l). Tutti i pazienti avevano iniziato con Lescol capsule da 20 mg una volta al giorno, con aggiustamenti della dose ogni 6 settimane a 40 mg al giorno e quindi a 80 mg al giorno (40 mg due volte al giorno) con l'obiettivo di raggiungere un valore di C-LDL compreso tra 96,7 e 123,7 mg/dl (da 2,5 mmol/l a 3,2 mmol/l).

Nel secondo studio sono stati arruolati 85 pazienti maschi e femmine, di età compresa tra 10 e 16 anni, con C-LDL > 190 mg/dl (equivalente a 4,9 mmol/l) o C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) ed uno o più fattori di rischio di cardiopatia coronarica, o C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) ed un accertato difetto del recettore LDL. La media basale di C-LDL era 225 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (intervallo: 148-343 mg/dl equivalente a 3,8-8,9 mmol/l). Tutti i pazienti avevano iniziato con Lescol capsule 20 mg una volta al giorno, con aggiustamenti della dose ogni 6 settimane a 40 mg al giorno e quindi a 80 mg al giorno (compressa da 80 mg di Lescol XL) con l'obiettivo di raggiungere un valore di C-LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pazienti erano in età puberale o postpuberale (n=69 valutati per l'efficacia).

Nel primo studio (in ragazzi prepuberi), dosi giornaliere di Lescol comprese tra 20 e 80 mg avevano diminuito i livelli plasmatici di C-totale e di C-LDL rispettivamente del 21% e del 27%. Il valore medio raggiunto di C-LDL è stato 161 mg/dl, equivalente a 4,2 mmol/l (intervallo: 74-336 mg/dl, equivalente a 1,9-8,7 mmol/l). Nel secondo studio (in ragazze e ragazzi in età puberale o postpuberale), dosi giornaliere di Lescol comprese tra 20 e 80 mg avevano diminuito i livelli plasmatici di C-totale e di C-LDL rispettivamente del 22% e 28%. Il valore medio raggiunto di C-LDL è stato 159 mg/dl equivalente a 4,1 mmol/l (intervallo: 90-295 mg/dl equivalente a 2,3-7,6 mmol/l).

In entrambi gli studi, la maggioranza dei pazienti (83% nel primo studio e 89% nel secondo studio) sono stati titolati alla dose massima giornaliera di 80 mg. All'endpoint dello studio, dal 26 al 30% dei pazienti di entrambi gli studi avevano raggiunto l'obiettivo prefissato di valori di C-LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La fluvastatina è assorbita rapidamente e completamente (98%) dopo somministrazione orale di una soluzione a volontari a digiuno. Dopo somministrazione orale di Lescol XL, la velocità di assorbimento della fluvastatina è del 60% circa inferiore in confronto alle capsule, mentre il tempo di residenza medio della fluvastatina è aumentato di circa 4 ore. A stomaco pieno, la velocità di assorbimento della sostanza è ridotta.

### Distribuzione

La fluvastatina esercita il suo principale effetto a livello del fegato che è anche il principale organo per il suo metabolismo. La biodisponibilità assoluta, valutata dalle concentrazioni ematiche sistemiche, è del 24%. Il volume apparente di distribuzione ( $V_z/f$ ) è di 330 litri. Più del 98% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche e questo legame non è influenzato né dalle concentrazioni di fluvastatina, né da quelle di warfarin, acido salicilico o gliburide.

### Biotrasformazione

La fluvastatina è metabolizzata prevalentemente nel fegato. I principali componenti circolanti nel sangue sono la fluvastatina ed il metabolita acido N-desisopropil-propionico, farmacologicamente inattivo. I metaboliti idrossilati presentano attività farmacologica, ma non sono presenti nel circolo sistemico. Le vie di biotrasformazione della fluvastatina sono multiple e coinvolgono differenti citocromi P450 (CYP450), pertanto il metabolismo della fluvastatina è relativamente insensibile all'inibizione del CYP450.

La fluvastatina inibisce solo il metabolismo dei composti che sono metabolizzati dal CYP2C9. Nonostante l'esistenza di una potenziale interazione competitiva tra la fluvastatina ed i substrati del CYP2C9, come diclofenac, fenitoina, tolbutamide e warfarin, i dati clinici indicano che questa interazione è improbabile.

#### Eliminazione

Dopo somministrazione di 3H-fluvastatina a volontari sani, l'escrezione della radioattività è di circa il 6% nelle urine e del 93% nelle feci e la fluvastatina rappresenta meno del 2% della radioattività totale escreta. La clearance plasmatica della fluvastatina (CL/f) nell'uomo è di  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Le concentrazioni plasmatiche in condizioni di "steady state" non evidenziano fenomeni di accumulo di fluvastatina a seguito della somministrazione di 80 mg al giorno. Dopo somministrazione orale di 40 mg di Lescol, l'emivita terminale di fluvastatina è di  $2,3 \pm 0,9$  ore.

#### Caratteristiche dei pazienti

Nella popolazione generale le concentrazioni plasmatiche di fluvastatina non variano a seconda dell'età né del sesso. Tuttavia, nelle donne e negli anziani si è osservata una maggiore risposta al trattamento. Poiché la fluvastatina è eliminata principalmente per via biliare ed è soggetta ad un significativo metabolismo pre-sistemico, esiste la possibilità di un accumulo di farmaco in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei bambini.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi convenzionali, compresi studi di *safety pharmacology*, genotossicità, tossicità a dosi ripetute, carcinogenicità e tossicità della riproduzione non indicano altri rischi per il paziente se non quelli previsti a causa del meccanismo d'azione farmacologico. Negli studi di tossicità sono state rilevate diverse alterazioni, comuni agli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Sulla base delle osservazioni cliniche, sono già raccomandati esami di funzionalità epatica. (vedere paragrafo 4.4). L'ulteriore tossicità osservata nell'animale era non rilevante per l'uso nell'uomo o si manifestava a livelli di esposizione sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico. Malgrado le considerazioni teoriche sul ruolo del colesterolo sullo sviluppo embrionofetale, gli studi nell'animale non hanno suggerito un potenziale embriotossico e teratogeno di fluvastatina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

[Completare con i dati nazionali]

### **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Completare con i dati nazionali]

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 20 mg capsule rigide

Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide

Lescol XL e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg compresse a rilascio prolungato

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Fluvastatina

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di fluvastatina.

Ogni capsula contiene 40 mg di fluvastatina.

Ogni compressa contiene 80 mg di fluvastatina.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

[Completare con i dati nazionali]

<b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b>
--

[Completare con i dati nazionali]

<b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b>
--

<b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
--

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

<b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
--

[Completare con i dati nazionali]

<b>13. NUMERO DI LOTTO</b>
----------------------------

[Completare con i dati nazionali]

<b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b>
---

[Completare con i dati nazionali]

<b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

[Completare con i dati nazionali]



<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>Blister</b>
----------------

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 20 mg capsule rigide

Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide

Lescol XL e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg compresse a rilascio prolungato

Fluvastatina

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

[Completare con i dati nazionali]

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

[Completare con i dati nazionali]

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 20 mg capsule rigide**

**Lescol e denominazioni associate (vedere Allegato I) 40 mg capsule rigide**

**Lescol XL e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg compresse a rilascio prolungato**

**[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]**

Fluvastatina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Lescol/Lescol XL e a che cosa serve
2. Prima di prendere Lescol/Lescol XL
3. Come prendere Lescol/Lescol XL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lescol/Lescol XL
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È LESCOL/LESCOL XL E A CHE COSA SERVE**

Lescol/Lescol XL contiene il principio attivo fluvastatina sodica che appartiene a un gruppo di medicinali noti come statine che sono medicinali ipolipemizzanti: questi medicinali abbassano i grassi (lipidi) nel sangue. Sono utilizzati in pazienti le cui condizioni non possono essere controllate con la dieta e con l'esercizio fisico da soli.

- Lescol/Lescol XL è un medicinale utilizzato per **trattare i livelli elevati dei grassi nel sangue in adulti**, in particolare del colesterolo totale e del colesterolo LDL, noto anche come "cattivo" colesterolo, che è associato ad un aumento del rischio di malattia cardiaca e di ictus
  - in pazienti adulti con alti livelli di colesterolo nel sangue.
  - in pazienti adulti con alti livelli di colesterolo e di trigliceridi (altro tipo di grasso) nel sangue.
- Il medico può anche prescrivere Lescol/Lescol XL per la prevenzione di ulteriori gravi eventi cardiaci (ad es. attacco di cuore) in pazienti dopo essere già stati sottoposti a un cateterismo cardiaco con un intervento ai vasi cardiaci.

### **2. PRIMA DI PRENDERE LESCOL/LESCOL XL**

Segua attentamente tutte le istruzioni ricevute dal medico. Possono essere diverse dalle informazioni contenute in questo foglio illustrativo.

Prima di prendere Lescol/Lescol XL, legga le seguenti informazioni.

**Non prenda Lescol/Lescol XL**

- se è allergico (ipersensibile) alla fluvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Lescol/Lescol XL elencati nel paragrafo 6 di questo foglio illustrativo.
- se al momento ha problemi al fegato o se ha elevati livelli persistenti e non spiegabili di certi enzimi epatici (transaminasi).
- se è in stato di gravidanza o sta allattando (vedere “Gravidanza ed allattamento”).

Se una di queste condizioni la riguarda, non prenda Lescol/Lescol XL e informi il medico.

#### **Faccia particolare attenzione con Lescol/Lescol XL**

- se ha avuto in precedenza una malattia epatica. Gli esami per la funzionalità epatica saranno di norma effettuati prima di iniziare la terapia con Lescol/Lescol XL, quando il dosaggio è aumentato e a diversi intervalli durante il trattamento per controllare gli effetti secondari.
- se ha una malattia renale.
- se ha una malattia alla tiroide (ipotiroidismo).
- se ha o ha in famiglia una storia di malattie muscolari.
- se ha avuto problemi muscolari con un’altro medicinale ipolipemizzante.
- se beve regolarmente grandi quantità di alcool.

#### **Prima di prendere Lescol/Lescol XL controlli con il medico o con il farmacista:**

- se ha una grave insufficienza respiratoria

Se una di queste condizioni la riguarda, **informi il medico prima di prendere** Lescol/Lescol XL. Il medico la sottoporrà ad esami del sangue prima di prescrivere Lescol/Lescol XL.

#### **Lescol/Lescol XL e persone di oltre 70 anni**

Se ha oltre 70 anni, il medico può voler controllare se sono presenti fattori di rischio per malattie muscolari. Può aver bisogno di esami del sangue specifici.

#### **Lescol/Lescol XL e bambini/adolescenti**

Lescol/Lescol XL non è stato studiato e non è da utilizzare in bambini di età inferiore ai 9 anni. Per informazioni sulla dose in bambini e adolescenti di età superiore ai 9 anni, vedere il paragrafo 3.

Non vi è esperienza con l’uso di Lescol in associazione con acido nicotinico, colestiramina o fibrati in bambini e adolescenti.

#### **Assunzione di Lescol/Lescol XL con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Lescol/Lescol XL può essere preso da solo o con altri medicinali per abbassare il colesterolo prescritti dal medico.

Dopo l’assunzione di una resina, per esempio colestiramina (utilizzata principalmente per trattare il colesterolo alto) aspetti almeno 4 ore prima di prendere Lescol/Lescol XL.

Informi il medico e il farmacista se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Ciclosporina (un medicinale usato per sopprimere il sistema immunitario).
- Fibrati (ad es. gemfibrozil), acido nicotinico o sequestranti degli acidi biliari (medicinali usati per abbassare i livelli del colesterolo cattivo).
- Fluconazolo (un medicinale usato per il trattamento delle infezioni fungine).
- Rifampicina (un antibiotico).
- Fenitoina (un medicinale usato per il trattamento dell’epilessia).
- Anticoagulanti orali come warfarin (medicinali usati per ridurre la coagulazione del sangue).
- Glibenclamide (un medicinale usato per il trattamento del diabete).
- Colchicina (usato per il trattamento della gotta).

#### **Assunzione di Lescol/Lescol XL con cibi e bevande**

Lescol/Lescol XL può essere assunto con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Lescol/Lescol XL se è in gravidanza o se sta allattando in quanto il principio attivo può essere dannoso per il feto, e non è noto se il principio attivo sia escreto nel latte umano. Se è in gravidanza, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Lescol/Lescol XL. Utilizzi un metodo contraccettivo efficace per tutto il periodo dell'assunzione di Lescol/Lescol XL.

Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale, interrompa l'assunzione di Lescol/Lescol XL e si rivolga al medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci sono informazioni sugli effetti di Lescol/Lescol XL sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Lescol/Lescol XL**

[Completare con i dati nazionali]

## **3. COME PRENDERE LESCOL/LESCOL XL**

Segua attentamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata.

Le sarà raccomandato dal medico di seguire una dieta per abbassare il colesterolo. Continui la dieta mentre sta prendendo Lescol/Lescol XL.

Quanto Lescol/Lescol XL prendere

- Per gli adulti l'intervallo di dose varia da 20 a 80 mg al giorno e dipende dal grado di abbassamento di colesterolo che è necessario raggiungere. Gli aggiustamenti della dose possono essere fatti dal medico ad intervalli di 4 settimane o più lunghi.
- Per i bambini (9 anni e oltre) la dose iniziale usuale è 20 mg al giorno. La massima dose giornaliera è 80 mg. Gli aggiustamenti della dose possono essere fatti dal medico ad intervalli di 6 settimane.

Il medico le dirà esattamente quante capsule o compresse di Lescol/Lescol XL prendere. Sulla base della risposta al trattamento, il medico può proporre una dose più alta o più bassa.

Quando prendere Lescol/Lescol XL

Se sta prendendo Lescol, assuma la dose alla sera o al momento di coricarsi.

Se sta prendendo Lescol due volte al giorno, prenda una capsula al mattino e l'altra alla sera o al momento di coricarsi.

Se sta prendendo Lescol XL compresse può assumere la dose in qualsiasi momento del giorno. Lescol/Lescol XL può essere assunto con o senza cibo. E' da deglutire intero con un bicchiere d'acqua.

### **Se prende più Lescol/Lescol XL di quanto deve**

Se ha preso incidentalmente troppo Lescol/Lescol XL, informi il medico immediatamente. Può aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere Lescol/Lescol XL**

Prenda una dose appena se ne ricorda. Tuttavia non la prenda se mancano meno di 4 ore alla dose successiva. In questo caso prenda la dose successiva all'orario usuale.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **Se interrompe il trattamento con Lescol/Lescol XL**

Per mantenere i benefici del trattamento, non interrompa l'assunzione di Lescol/Lescol XL a meno che non le sia detto dal medico. Deve continuare l'assunzione di Lescol/Lescol XL come prescritto

per mantenere bassi i livelli del colesterolo "cattivo". Lescol/Lescol XL non curerà la malattia, ma aiuterà a controllarla. I livelli di colesterolo necessitano di essere regolarmente controllati per monitorare il miglioramento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Lescol/Lescol XL può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune: interessa più di 1 paziente su 10

Comune: interessa da 1 a 10 pazienti su 100

Non comune: interessa da 1 a 10 pazienti su 1000

Raro: interessa da 1 a 10 pazienti su 10.000

Molto raro: interessa meno di 1 paziente su 10.000

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Alcuni effetti rari o molto rari possono essere gravi: richiedi immediatamente l'intervento del medico.

- se ha un dolore muscolare non spiegabile, dolorabilità al tatto o debolezza. Potrebbero essere segni precoci di una degradazione muscolare potenzialmente grave. Ciò può essere evitato se il medico interrompe il prima possibile il trattamento con la fluvastatina. Questi effetti indesiderati sono stati riportati anche con medicinali simili di questa classe (statine).
- se manifesta una stanchezza non spiegabile o febbre, ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore scuro (segni di epatite).
- se ha segni di reazioni cutanee come eruzione cutanea, orticaria, rossore, prurito, gonfiore della viso, delle palpebre e delle labbra.
- se ha gonfiore cutaneo, respiro difficoltoso, capogiri (segni di una reazione allergica grave).
- se sanguina o presenta ecchimosi più facilmente del normale (segni di diminuzione del numero delle piastrine nel sangue).
- se ha lesioni cutanee di colore rosso o porpora (segni di infiammazione dei vasi sanguigni).
- se ha eruzione cutanea a macchie rosse soprattutto al viso che può essere accompagnata da stanchezza, febbre, nausea, perdita di appetito (segni di una reazione lupus eritematoso simile).
- se ha un grave dolore alla parte superiore dello stomaco (segni di infiammazione del pancreas).

Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti, contatti immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati: contatti il medico se la preoccupano.

Comune:

Difficoltà nel dormire, mal di testa, malessere allo stomaco, dolore addominale, nausea.

Molto raro:

Formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi, sensibilità alterata o ridotta.

Altri possibili effetti indesiderati

- Disturbi del sonno, compresi insonnia e incubi
- Perdita della memoria
- Difficoltà sessuali
- Depressione
- Problemi di respirazione, compresi tosse persistente e/o respiro corto o febbre

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico.

#### **5. COME CONSERVARE LESCOL/LESCOL XL**

[Completare con i dati nazionali]

Tenere Lescol/Lescol XL fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare Lescol/Lescol XL dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo [Completare con i dati nazionali].

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Lescol/Lescol XL

- Il principio attivo è fluvastatina sodica  
Ogni capsula di Lescol da 20 mg contiene 21,06 mg di fluvastatina sodica pari a 20 mg di fluvastatina acido libero.  
Ogni capsula di Lescol da 40 mg contiene 42,12 mg di fluvastatina sodica pari a 40 mg di fluvastatina acido libero.  
Ogni compressa di Lescol XL da 80 mg contiene 84,24 mg di fluvastatina sodica pari a 80 mg di fluvastatina acido libero.
- Gli eccipienti di Lescol 20 mg capsule sono:  
[Completare con i dati nazionali]

### Descrizione dell'aspetto di Lescol/Lescol XL e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

Capsule da 20 mg e 40 mg

<u>Stato Membro</u>	<u>Medicinale</u>
Austria, Belgio, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia, Regno Unito	Lescol
Germania, Lussemburgo	Locol
Austria	Fluvastatin Novartis
Francia	Fractal
Germania	Cranoc
Italia	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portogallo	Cardiol, Canef
Spagna	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

Capsule da 40 mg

<u>Stato Membro</u>	<u>Medicinale</u>
Bulgaria, Estonia, Ungheria, Slovenia	Lescol

Comprese a rilascio prolungato 80 mg

<u>Stato Membro</u>	<u>Medicinale</u>
Estonia, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Grecia,	Lescol XL

Ungheria, Irlanda, Latvia, Lituania, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Regno Unito	
Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia, Svezia	Lescol Depot
Austria, Germania	Fluvastatin Novartis
Austria	Lescol MR
Belgio	Lescol Exel
Francia	Lescol LP
Germania, Lussemburgo	Locol
Italia	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portogallo	Cardiol XL, Canef
Spagna	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

[Completare con i dati nazionali]