

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Fluvastatin "Novartis" 20 mg-Kapseln	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Fluvastatin "Novartis" 40 mg-Kapseln	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde België	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde België	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde België	Lescol Exel 80 mg Tablet met verlengde afgifte	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Duitsland	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Duitsland	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cyprus	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cyprus	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cyprus	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tsjechië	Lescol 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tsjechië	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tsjechië	Lescol 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Tsjechië	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tsjechië	Lescol XL	80 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Lescol	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Lescol	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Denemarken	Lescol Depot	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Lescol 40 mg	40 mg	Capsule	Oraal gebruik
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Lescol XL	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Lescol 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Lescol 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Frankrijk	LESCOL 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Frankrijk	LESCOL 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Frankrijk	Fractal 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Frankrijk	Fractal 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Frankrijk	Lescol LP 80 mg	80 mg	Film-coated, modified-release tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Frankrijk	Fractal LP 80 mg	80 mg	Film-coated, modified-release tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Capsules, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Capsules, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Capsules, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Capsules, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Duitsland	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5 83646 Bad Tölz Duitsland	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Griekenland	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Griekenland	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Griekenland	Lescol [®] XL Tablet met verlengde afgifte 80 mg	80 mg	Prolonged release tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Hongarije	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Hongarije	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Hongarije	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Prolonged release tablet	Oraal gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italië	Lescol	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italië	Lescol	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italië	Lipaxan	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italië	Lipaxan	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italië	Primesin	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italië	Primesin	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italië	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italië	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Italië	Lescol 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italië	Lipaxan 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italië	Primesin 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Lescol XL 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Lescol XL	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Capsules, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Capsules, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lescol	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lescol	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lescol XL	80 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noorwegen	LESCOL	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noorwegen	LESCOL	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noorwegen	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Nederland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederland	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nederland	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nederland	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Duitsland	Lescol	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Lescol	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Lescol XL	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 20	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 40	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol XL	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol XL	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Roemenië	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	LESCOL 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Roemenië	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	LESCOL 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Roemenië	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	LESCOL XL	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tsjechië	Lescol 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Slowakije	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tsjechië	Lescol 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Slowakije	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tsjechië	Lescol XL 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Lescol 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Lescol 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Liposit 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Liposit 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Vaditon 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Vaditon 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanje	Digiril 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanje	Digiril 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanje	Lymetel 20 mg	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanje	Lymetel 40 mg	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanje	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanje	Digaryl Prolib 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanje	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Zweden	Lescol	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Zweden	Lescol	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Zweden	Lescol Depot	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen bedrijfsnaam, adres</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LESCOL EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Lescol, een geheel synthetisch cholesterolverlagend middel, is een competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, die verantwoordelijk is voor de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder cholesterol. Lescol IR (Lescol met onmiddellijke afgifte)-capsules van 20 mg en 40 mg werden voor het eerst goedgekeurd in 1993. De eerste vergunning voor het in de handel brengen van Lescol XL (Lescol met verlengde afgifte)-tabletten van 80 mg werd verleend in 2000. Lescol 20 mg en 40 mg zijn harde gelatinecapsules en Lescol 80 mg is een filmomhulde tablet met gereguleerde afgifte.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Novartis, rondde het EU Worksharing Project voor pediatrie af op 24 juli 2007. De rapporterende lidstaat was Duitsland (BfArM). Na de procedure legde de vergunninghouder de goedgekeurde pediatrie verwoording over aan alle EU-lidstaten.

Lescol werd opgenomen in de lijst met geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de CMD(h), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. De harmonisatie van de kwaliteitsaspecten maakte geen deel uit van deze Artikel 30-procedure.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

- **Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie**

Het CHMP was het met de vergunninghouder eens dat in de indicatierubriek aanvullende verklaringen over de exclusie van bepaalde dyslipidemieën (bijv. homozygote varianten van familiale hypercholesterolemie en andere Fredrickson-typen met predominante hypertriglyceridemie of secundaire vormen van hypercholesterolemie) niet noodzakelijk zijn. Het CHMP was het ook eens met het voorstel van de vergunninghouder om in de indicatierubriek geen aanbeveling op te nemen voor het beoordelen van oorzaken van secundaire hypercholesterolemie. Het voorstel van de vergunninghouder om een respons op dieet en andere maatregelen (bijv. lichaamsbeweging, afvallen) op te nemen, werd ook als aanvaardbaar beoordeeld, aangezien dit conform de productinformatieteksten van andere statinen is.

Voor deze indicatie keurde het CHMP de volgende formulering goed zoals voorgesteld door de vergunninghouder:

“Behandeling van volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op een dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichaamsbeweging, afvallen) ontoereikend is.”

Pediatrie patiënten

Vanwege de open-labelopzet en het ontbreken van een controlegroep met placebo kan in verband met een aantal methodologische beperkingen geen duidelijke conclusie aangaande de werkzaamheid en veiligheid in deze populatie worden getrokken. Daarbij is er geen pediatrie indicatie toegekend via het EU Paediatric Worksharing Project en werden er geen nieuwe klinische gegevens voor deze art. 30-procedure overgelegd. Daarom besloot het CHMP dat de beschikbare klinische gegevens niet als toereikend konden worden beschouwd als ondersteuning van een uitspraak inzake een pediatrie indicatie.

- **Secundaire preventie van ernstige cardiale gebeurtenissen bij volwassenen met coronaire hartziekte (CHD) na percutane coronaire interventie (PCI)**

De indicatie voor secundaire preventie bij patiënten na PCI is gebaseerd op de Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). LIPS (onderzoek LES-EUR-01) werd uitgevoerd om te bepalen of behandeling met fluvastatine het langetermijnsrisico van Major Adverse Cardiac Events (MACE,

d.w.z. hartdood, niet-fataal myocardinfarct (MI) en coronaire revascularisatie) verminderde bij CHZ-patiënten na een succesvolle PCI. De incidentie van MACE bedroeg 21,4 % bij gebruik van fluvastatine en 26,7 % bij placebo. Op grond van de Cox-regressieanalyse werd de risicoverhouding voor MACE geschat op 0,78, equivalent aan een statistisch significante verlaging met 22 % van het risico van MACE bij patiënten in de Lescol-groep vergeleken met die in de placebogroep. De risicoverhoudingen van hartdood (RR 0,53) en hartdood of niet-fataal MI (RR 0,69) waren eveneens lager dan 1, maar het onderzoek was niet gepowerd voor deze eindpunten. Dit resultaat was onafhankelijk van de spiegels voor totaal cholesterol bij baseline.

Over het geheel genomen was Lescol veilig en werd het goed verdragen, en het waargenomen veiligheidsprofiel was consistent met het bekende bijwerkingenprofiel.

Voor deze indicatie keurde het CHMP de volgende formulering goed zoals voorgesteld door de vergunninghouder:

“Secundaire preventie van ernstige ongewenste cardiale gebeurtenissen bij volwassenen met coronaire hartziekte na percutane coronaire interventie (zie rubriek 5.1).”

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

• Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Aanbeveling voor aanvangsdosis

Het CHMP concludeerde dat de voorgestelde aanvangsdosis van 40 mg bij patiënten bij wie de LDL-C-spiegels met ≥ 25 % moesten worden verlaagd, wordt gerechtvaardigd door de verstrekte klinische gegevens. Wat de werkzaamheid betrof, bood de 80 mg-dosis bij 24 weken een betrouwbare LDL-C-verlaging met ten minste 30 % vs. baseline. Uit een analyse van de door de vergunninghouder verstrekte gepoolde databanken van klinische registratieonderzoeken met Lescol IR of Lescol XL bleek dat de kans om met een dagelijkse toediening van 20 mg fluvastatine een LDL-verlaging met ≥ 25 % te bereiken, bescheiden was. Daarnaast is de relatieve LDL-C-verlaging voor alle verschillende baselinespiegels voor LDL-C vergelijkbaar. Daarom deed het CHMP de aanbeveling de aanvangsdosis op te titreren van 40 mg naar 80 mg/dag, aangezien de patiëntrespons beter zou zijn vanuit het perspectief van werkzaamheid en veiligheid. Dit was ook conform de doseringsaanbevelingen voor alle andere statinen.

Het CHMP keurde de volgende formulering goed voor een flexibele aanvangsdosering van 40-80 mg: ***“Het aanbevolen doseringsbereik bedraagt 20 tot 80 mg/dag. Voor patiënten bij wie de streefwaarde voor LDL-C-verlaging < 25 % bedraagt, kan een aanvangsdosis van 20 mg worden gebruikt als één capsule ‘s avonds. Voor patiënten bij wie de streefwaarde voor LDL-C-verlaging ≥ 25 % bedraagt, is de aanbevolen aanvangsdosis 40 mg als één capsule ‘s avonds. De dosis kan worden opgetitreerd naar 80 mg per dag, toegediend als een enkelvoudige dosis (één Lescol XL-tablet) op een willekeurig moment van de dag of als één 40 mg-capsule tweemaal daags (één ‘s morgens en één ‘s avonds).”***

Gelijktijdige behandeling met andere lipidenmodificerende geneesmiddelen

De vergunninghouder legde gepubliceerde gegevens over als ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van Lescol/Lescol XL in combinatie met nicotinezuur, colestyramine of fibraten. Aangezien echter een verhoogd risico van myopathie is waargenomen bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten of niacine, moet bij deze combinaties voorzichtigheid worden betracht.

De onderstaande formulering die was voorgesteld door de vergunninghouder, werd door het CHMP als aanvaardbaar beoordeeld:

“Lescol is werkzaam als monotherapie. Wanneer Lescol wordt gebruikt in combinatie met colestyramine of andere harsen, moet het ten minste 4 uur na de hars worden toegediend om aanzienlijke interactie door binding van het geneesmiddel aan de hars te voorkomen. In gevallen waarin gelijktijdige toediening met een fbraat of niacine noodzakelijk is, moeten het voordeel en het risico van gelijktijdige behandeling zorgvuldig worden afgewogen (voor toepassing met fibraten of niacine, zie rubriek 4.5).”

- **Secundaire preventie van ernstige cardiale gebeurtenissen bij volwassenen met coronaire hartziekte (CHD) na percutane coronaire interventie (PCI)**

Voor de secundaire indicatie ten aanzien van CHZ-preventie bij patiënten na transkatheter-behandeling/PCI werd een dosis van 80 mg in het algemeen voorgesteld als toereikend. In het LIPS-onderzoek, dat de basis vormde voor deze indicatie, werd de dagelijkse dosis van 80 mg fluvastatine (d.w.z. Lescol IR 40 mg tweemaal daags) gebruikt als aanvangsdosis.

Het CHMP keurde de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering goed:

“Bij patiënten met coronaire hartziekte na percutane coronaire interventie is de aangewezen dagdosis 80 mg.”

Tijdstip voor inname van medicatie en maaltijden

De aanbeveling dat Lescol-capsules kunnen worden ingenomen ongeacht de maaltijden, is in alle EU-lidstaten grotendeels consistent.

Intervallen voor dosistitratie

De gegevens over verlaging van de LDL-C-spiegel op verschillende testmomenten, gebaseerd op de gepoolde werkzaamheidsanalyse van het Lescol XL-registratieprogramma, ondersteunen de volgende aanbeveling:

“Het maximale lipidenverlagende effect met een bepaalde dosis wordt binnen 4 weken bereikt. Dosisaanpassingen dienen plaats te vinden met intervallen van 4 weken of langer.”

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Kleine veranderingen ten opzichte van de formulering van het Worksharing Project vormen een weerspiegeling van de pediatrische gegevens en werden als aanvaardbaar beoordeeld.

Het CHMP keurde de volgende formulering goed:

“Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Voorafgaand aan instelling van behandeling met Lescol/Lescol XL bij kinderen en adolescenten van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie, moet de patiënt op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet dat tijdens de behandeling moet worden voortgezet.

De aanbevolen aanvangsdosis is één 20 mg-capsule Lescol. Dosisaanpassingen dienen plaats te vinden met intervallen van 6 weken. Doses dienen individueel te worden aangepast afhankelijk van de LDL-C-spiegels bij baseline en de aanbevolen streefwaarde die met de behandeling zou moeten worden bereikt. De maximale dagdosis is 80 mg, hetzij als Lescol 40 mg-capsules tweemaal daags, hetzij als één Lescol 80 mg-tablet eenmaal daags.

Het gebruik van fluvastatine in combinatie met nicotinezuur, colestyramine of fibraten bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht.

Lescol/Lescol XL is uitsluitend onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie.”

Ouderen

De aanbevelingen voor de dosering bij ouderen, die luiden dat er geen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn, zijn consistent in de lidstaten.

Verminderde leverfunctie

Een vermelding dat Lescol/Lescol XL is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leveraandoening of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van serumtransaminases is opgenomen in deze rubriek 4.2, evenals in rubriek 4.3, 4.4 en 5.2.

Verminderde nierfunctie

De door de vergunninghouder gepresenteerde analyses van de gepoolde databank van klinische onderzoeken met Lescol en het ALERT-onderzoek hebben aanvullende gegevens opgeleverd ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid van fluvastatine 40-80 mg bij patiënten met nierfunctiestoornis. Het is echter nog steeds niet mogelijk passende conclusies te trekken ten aanzien van de positieve baten-risicoverhouding van doses >40 mg in geval van ernstige nierfunctiestoornis, aangezien een directe dosis-spiegelvergelijking tussen Lescol 40 vs. 80 mg/dag niet mogelijk was en in het onderzoek de patiëntenpopulatie met ernstige nierfunctiestoornis beperkt was. Niettemin duiden de beschikbare gegevens erop dat Lescol vergeleken met placebo bij geen van de categorieën nierfunctiestoornis gepaard gaat met ernstige veiligheidsproblemen. Er is dan ook geen duidelijke reden voor een contra-indicatie van doses >40 mg bij ernstige nierfunctiestoornis, maar het zou verstandig zijn voorzichtigheid te betrachten bij het starten van een behandeling met deze hoge doses.

Op grond van de aanbeveling door het CHMP werd besloten tot de onderstaande voorgenoemde formulering:

“Nierfunctiestoornis

Lescol/Lescol XL wordt door de lever geklaard, waarbij minder dan 6 % van de toegediende dosis in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van fluvastatine blijft onveranderd bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie. Er zijn bij deze patiënten dan ook geen dosisaanpassingen noodzakelijk. Vanwege de beperkte ervaring met doses >40 mg/dag in gevallen van ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <0,5 ml/sec of 30 ml/min) is echter voorzichtigheid geboden bij het starten van behandeling met deze doses.”

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Wat betreft de contra-indicatie van Lescol/Lescol XL bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor fluvastatine of een van de hulpstoffen en bij patiënten met een actieve leveraandoening of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van serumtransaminases is er consistentie in alle EU-lidstaten. Gezien de mogelijkheid van teratogeniciteit met statinen als klasse, is de baten-risicoverhouding voor toepassing tijdens de zwangerschap voor statinen met inbegrip van fluvastatine als negatief beoordeeld en is de contra-indicatie bij zwangerschap gerechtvaardigd.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het CHMP vond het verstandig de aanbevelingen inzake leverfunctietests te handhaven die de afgelopen tien(tallen) jaren in de klinische praktijk zijn geïmplementeerd, hoewel verschillende deskundigen recentelijker standaard monitoring van transaminases hebben ontraden.

De voorgestelde tekst betreffende aanbevelingen inzake skeletspieren weerspiegelt de formulering die op dit moment in de meeste EU-lidstaten wordt aangehouden en is conform de verschillende gepubliceerde aanbevelingen voor waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot skeletspieren. De vermelding dat er postmarketing geïsoleerde gevallen van myopathie zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van fluvastatine en ciclosporine, en de vermelding met betrekking tot gelijktijdige toediening van fluvastatine en colchicines zijn opgenomen in het voorstel van de vergunninghouder en goedgekeurd door het CHMP. De bijzondere verwijzing naar omstandigheden na harttransplantatie en ciclosporine lijkt voldoende beschreven met de algemene vermelding betreffende immunosuppressieve geneesmiddelen.

Op grond van het rapport van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) over het verband met HMG-CoA-reductaseremmers, is deze rubriek ook bijgewerkt met de toevoeging van interstitiële longziekte. Het CHMP stemde in met de voorgestelde formulering voor de pediatrische populatie conform de binnen het EU Worksharing Project goedgekeurde formulering.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Lescol bij patiënten met homozygote familiäre hypercholesterolemie (HoFH) en dit wordt in deze rubriek vermeld.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met voedingsmiddelen bleven beperkt tot alleen grapefruitsap.

Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding

De vergunninghouder oordeelde dat de contra-indicatie medisch gerechtvaardigd is aangezien schade aan de foetus (of de borstgevoede pasgeborene) door statinen niet kan worden uitgesloten. Opgenomen is de aanbeveling dat vruchtbare vrouwen effectieve anticonceptie moeten toepassen en dat de behandeling moet worden gestaakt bij vrouwen die zwanger worden tijdens het gebruik van Lescol/Lescol XL.

In veruit de meeste EU-lidstaten is Lescol/Lescol XL gecontra-indiceerd voor vrouwen die borstvoeding geven en de vergunninghouder heeft een vermelding hierover opgenomen.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is een verklaring opgenomen dat er geen onderzoek is verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De op dit moment vermelde bijwerkingen worden genoemd in alle samenvattingen van de productkenmerken van de EU-lidstaten, met uitzondering van anafylactische reactie, die onlangs is toegevoegd. De productinformatie is ook bijgewerkt conform het rapport van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het CHMP over HMG-CoA-reductaseremmers met de toevoeging van de volgende ongewenste voorvallen die met een aantal statinen zijn gemeld: slaapstoornissen, waaronder slapeloosheid en nachtmerries, geheugenverlies, seksuele dysfunctie, depressie, uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij langdurige behandeling. De vergunninghouder implementeerde daarnaast de verklaring van het EU Worksharing Project.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Een algemene aanbeveling om de leverfunctie en creatinekinasespiegels te controleren leek verstandig gezien het feit dat bij overdosering van een statine in het algemeen effecten op de lever en spieren te verwachten zijn. De brede aanbeveling van “ondersteunende maatregelen” zou maatregelen omvatten voor gastro-intestinale ontgiftig, indien aangewezen.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

In verband met de heterogeniteit in de presentatie van de klinische onderzoeksgegevens voor dyslipidemie in de verschillende lidstaten, is een beknopte benadering voorgesteld, inclusief gegevens over Lescol IR afkomstig van de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken en gegevens uit het ontwikkelingsprogramma van Lescol XL. Resultaten bij 24 weken uit beide programma's zijn weergegeven in één tabel met beperkte herhaling in de tekst ter verbetering van de duidelijkheid van de informatie en het gebruiksgemak.

De vergunninghouder had een samenvatting van de klinische onderzoeksgegevens van het Lipoproteïne and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) voorgesteld, inclusief een verklaring dat de significantie van de angiografische bevindingen niet bekend was.

Een samenvatting van de klinische onderzoeksgegevens van het Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) dat op dit moment wordt uitgevoerd in de meeste lidstaten, leek het meest beknopt en werd daarom door de vergunninghouder voorgesteld. Toegevoegd werd de informatie dat het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten na PCI.

De pediatrische informatie afkomstig van het EU Worksharing Project is ook toegevoegd met kleine redactionele veranderingen.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

Het CHMP keurde de formulering goed zoals voorgesteld door de vergunninghouder.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens de procedure werd de vergunninghouder gevraagd deze rubriek samen te vatten, met een beschrijving van de uitkomsten van de preklinische onderzoeken in korte en kwalitatieve verklaringen, conform het richtsnoer voor de samenvatting van de productkenmerken. Het voorstel van de vergunninghouder werd gewijzigd en door het CHMP als aanvaardbaar beoordeeld:

“De conventionele onderzoeken, waaronder veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, toxiciteit bij herhaalde doses, carcinogeniciteit en toxiciteit bij reproductieonderzoeken, duiden niet op andere risico's voor de patiënt dan die werden verwacht als gevolg van het farmacologische werkingsmechanisme. In toxiciteitsonderzoeken werden diverse veranderingen gesignaleerd die vaak optreden bij HMG-CoA-reductaseremmers. Op grond van klinische waarnemingen worden leverfunctietests al aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verdere, bij dieren waargenomen toxiciteit was ofwel niet relevant voor toepassing bij de mens of deed zich voor bij blootstellingsniveaus die zo veel hoger waren dan de maximale blootstelling bij de mens, dat ze van weinig belang bleken te zijn voor de klinische toepassing. Ondanks de theoretische overwegingen inzake de rol van cholesterol bij de ontwikkeling van het embryo duidde experimenteel onderzoek bij dieren niet op een embryotoxisch en teratogeen potentieel van fluvastatine.”

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het bereik van de verwijzing de harmonisatie betrof van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters, zoals voorgesteld door de vergunninghouders, zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP;

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters voor Lescol en aanverwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).

Het CHMP concludeerde dat de onderstaande indicaties worden ondersteund door de beschikbare, door de vergunninghouder ingediende gegevens:

- behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op een dieet, wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichaamsbeweging, afvallen) ontoereikend is;
- secundaire preventie van ernstige ongewenste cardiale gebeurtenissen bij volwassenen met coronaire hartziekte na percutane coronaire interventie (zie rubriek 5.1).

Het CHMP was van oordeel dat de door de vergunninghouder ingediende gegevens bedoeld ter ondersteuning van de indicatie *“Lescol/Lescol XL is geïndiceerd voor het vertragen van de ontwikkeling van coronaire atherosclerose bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie en coronaire hartziekte”* niet klinisch van belang waren en dat daarom geen positieve baten-risicoverhouding kon worden vastgesteld.

De pediatrische indicatie werd niet goedgekeurd tijdens de beoordeling van de pediatrische gegevens via de EU Worksharing Procedure. Aangezien er geen nieuwe gegevens werden overgelegd tijdens deze harmonisatieverwijzing, bevestigde het CHMP dat een pediatrische indicatie tijdens deze harmonisatieverwijzing in het kader van Artikel 30 niet kon worden goedgekeurd. Er werd echter wel een formulering voor de pediatrische populatie opgenomen in de rubrieken waarover tijdens de EU Worksharing Procedure overeenstemming werd bereikt, te weten rubriek 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

Aangezien de beschikbare gegevens erop duiden dat Lescol geen ernstige veiligheidsproblemen met zich meebrengt vergeleken met placebo, besloot het CHMP voor alle nierfunctiecategorieën dat doses van >40 mg bij ernstige nierfunctiestoornis niet gecontra-indiceerd zouden zijn, maar dat voorzichtigheid geboden was bij het instellen van een behandeling met deze hoge doses. Ten aanzien van rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”, werd het voorstel van de vergunninghouder gewijzigd en door het CHMP als aanvaardbaar beoordeeld.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lescol en verwante namen (zie Bijlage I) 20 mg capsules, hard

Lescol en verwante namen (zie Bijlage I) 40 mg capsules, hard

Lescol XL en verwante namen (zie Bijlage I) 80 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: fluvastatine (als fluvastatinenatrium)

Eén capsule Lescol bevat 21,06 mg fluvastatinenatrium, overeenkomend met 20 mg fluvastatine vrij zuur of 42,12 mg fluvastatinenatrium, overeenkomend met 40 mg fluvastatine vrij zuur.

Eén tablet Lescol XL met verlengde afgifte bevat 84,24 mg fluvastatinenatrium, overeenkomend met 80 mg fluvastatine vrij zuur.

Hulpstoffen:

[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Capsule, hard

Tablet met verlengde afgifte

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dyslipidemie

Behandeling van volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, toegevoegd bij een dieet, wanneer de reactie op een dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichamelijke activiteit, gewichtsvermindering) onvoldoende is.

Secundaire preventie bij coronaire hartaandoening

Secundaire preventie van ernstige ongewenste cardiale voorvallen bij volwassenen met een coronaire hartaandoening na percutane coronaire interventies (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Dyslipidemie

Alvorens een behandeling met Lescol/Lescol XL in te stellen moeten de patiënten een standaard cholesterolarm dieet volgen, dat tijdens de behandeling moet worden voortgezet.

Start- en onderhoudsdoses moeten per patiënt worden bepaald volgens de aanvangswaarden van de LDL-C-spiegels en het streefdoel van de behandeling dat bereikt dient te worden.

De aanbevolen dosis bedraagt 20 tot 80 mg/dag. Bij patiënten waarbij een LDL-C-reductie van <25% nodig is, kan een startdosis van 20 mg, 's avonds in één capsule, worden gebruikt. Bij patiënten waarbij een LDL-C-reductie van ≥25% nodig is, is de aanbevolen startdosis 40 mg 's avonds in één capsule toegediend. De dosis kan worden opgetitreerd tot dagelijks 80 mg, toegediend in één enkele

dosis (één Lescol XL tablet) op om het even welk tijdstip van de dag, of toegediend als één 40 mg capsule tweemaal per dag (één 's ochtends en één 's avonds).

Het maximale lipidenverlagende effect bij een bepaalde dosis wordt binnen 4 weken bereikt. Dosisaanpassingen moeten met tussenperiodes van 4 weken of meer worden uitgevoerd.

Secundaire preventie bij coronaire hartaandoening

Bij patiënten met een coronaire hartaandoening na percutane coronaire interventies is de aangewezen dagelijkse dosis 80 mg.

Lescol is een doeltreffende monotherapie. Wanneer Lescol wordt gebruikt in combinatie met cholestyramine of andere harsen moet het minstens 4 uur na het hars worden ingenomen om significante interacties ten gevolge van binding van het geneesmiddel aan het hars te voorkomen. Wanneer gelijktijdige toediening met een fibraat of niacine nodig is, moet het voordeel en het risico van de gezamenlijke behandeling nauwkeurig worden afgewogen (voor gebruik in combinatie met fibraten of niacine zie rubriek 4.5).

Kinderen

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Voordat een behandeling met Lescol/Lescol XL wordt ingesteld bij kinderen en adolescenten van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie, moet de patiënt een standaard cholesterolarm dieet volgen en deze voortzetten tijdens de behandeling.

De aanbevolen startdosis is één Lescol capsule van 20 mg. Dosisaanpassingen moeten met tussenperiodes van 6 weken worden uitgevoerd. Doses moeten per patiënt worden bepaald volgens de aanvangswaarden voor LDL-C-spiegels en het aanbevolen streefdoel van de behandeling dat bereikt dient te worden. De dagelijkse maximumdosis is 80 mg in ofwel Lescol capsules 40 mg tweemaal per dag ofwel één Lescol 80 mg tablet eenmaal per dag.

Het gebruik van fluvastatine in combinatie met nicotinezuur, colestyramine of fibraten bij kinderen en adolescenten is niet onderzocht.

Lescol/Lescol XL werd alleen onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Nierfunctiestoornis

Lescol/Lescol XL wordt door de lever geklaard, waarbij minder dan 6% van de toegediende dosis in de urine wordt uitgescheiden. De farmacokinetiek van fluvastatine blijft onveranderd bij patiënten met een lichte tot ernstige vorm van nierinsufficiëntie. Daarom hoeft de dosis bij deze patiënten niet te worden aangepast, echter, door beperkte ervaring met doses > 40 mg/dag in geval van ernstige nierfunctiestoornis (CrCL < 0,5 ml/sec oftewel < 30 ml/min), moeten deze doses met voorzichtigheid worden gestart.

Leverfunctiestoornis

Lescol/Lescol XL is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leveraandoening, of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij deze populatie.

Toedieningswijze

Lescol capsules en Lescol tabletten kunnen met of zonder maaltijd worden ingenomen en moeten heel worden geslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Lescol/Lescol XL is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor fluvastatine of voor een van de hulpstoffen.
- bij patiënten met een actieve leveraandoening, of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).
- tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Zoals met andere lipidenverlagende middelen wordt aanbevolen bij alle patiënten leverfunctietesten uit te voeren voordat een behandeling wordt ingesteld, 12 weken na het instellen van de behandeling of na een dosisverhoging, en daarna periodiek. Als aspartaataminotransferase of alanineaminotransferase driemaal hoger is dan de normale bovengrens en deze verhoging aanhoudt, moet de behandeling worden stopgezet. In zeer zeldzame gevallen is hepatitis, mogelijk als gevolg van het geneesmiddel, waargenomen. Bij stopzetting van de behandeling verdween deze hepatitis.

Lescol/Lescol XL moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een leveraandoening of hoog alcoholgebruik.

Skeletspier

Myopathie is zelden gemeld bij fluvastatine. Myositis en rabdomyolyse werden zeer zelden gemeld. Bij patiënten met onverklaarde diffuse myalgie, spiergevoeligheid of -zwakte en/of duidelijke verhoging van de creatinekinasewaarden (CK-waarden) moet worden rekening gehouden met myopathie, myositis of rabdomyolyse. Patiënten moeten daarom worden aangeraden onmiddellijk onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte te melden, in het bijzonder wanneer dit gepaard gaat met malaise of koorts.

Het meten van creatinekinase

Er zijn momenteel geen aanwijzingen die een routinematige controle van totaal CK in plasma of andere enzymwaarden van de spieren noodzakelijk maken bij asymptomatische patiënten die statinen krijgen. Als CK moet worden gemeten, mag dit niet gebeuren na zware inspanningen of bij aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van verhoogde CK-waarde, aangezien dit de interpretatie van de waarde moeilijk maakt.

Vóór de behandeling

Zoals met alle andere statinen moet de arts fluvastatine met voorzichtigheid voorschrijven aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse en zijn complicaties. Een creatinekinasewaarde moet worden gemeten vóór aanvang van een behandeling met fluvastatine in de volgende situaties:

- Nierfunctiestoornis.
- Hypothyreoïdie.
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierstoornissen.
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat.
- Alcoholmisbruik.
- Bij ouderen (ouder dan 70 jaar) moet de noodzaak van een dergelijke meting worden overwogen, afhankelijk van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren van rabdomyolyse.

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel en is een klinische controle aanbevolen. Als de CK-waarden bij aanvang significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), moeten de waarden opnieuw worden gemeten binnen de 5 tot 7 dagen om de resultaten te bevestigen. Als de CK-waarden bij aanvang nog steeds significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling

Als spiersymptomen zoals pijn, zwakte of krampen voorkomen bij patiënten die fluvastatine toegediend krijgen, moeten de CK-waarden worden gemeten. De behandeling moet worden stopgezet als deze waarden significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$).

Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs wanneer CK-waarden verhoogd zijn tot $\leq 5 \times \text{ULN}$, moet beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Als de symptomen verdwijnen en de CK-waarden weer normaal worden, dan mag worden overwogen een behandeling met fluvastatine of een andere statine opnieuw in te stellen met de laagste dosis en onder nauwgezette controle.

Het risico van myopathie blijkt verhoogd te zijn bij patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva (waaronder ciclosporine), fibraten, nicotinezuur of erythromycine in combinatie met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Post-marketing werden geïsoleerde gevallen van myopathie gerapporteerd wanneer fluvastatine gelijktijdig met ciclosporine en wanneer fluvastatine gelijktijdig met colchicinen werd toegediend. Lescol/Lescol XL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Interstitiële longziekten

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekten werden gemeld met sommige statines, vooral met een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). De symptomen die optreden kunnen dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) zijn. Wanneer er een vermoeden is dat de patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met een statine worden gestopt.

Kinderen

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Bij patiënten jonger dan 18 jaar werden de werkzaamheid en de veiligheid van een behandelingsduur langer dan twee jaar niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fysieke, intellectuele en seksuele ontwikkeling bij langdurige behandeling. De werkzaamheid op lange termijn van een behandeling met Lescol/Lescol XL tijdens de kinderjaren om de morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd te verkleinen werd niet bewezen (zie rubriek 5.1).

Fluvastatine werd enkel onderzocht bij kinderen van 9 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie (voor bijzonderheden zie rubriek 5.1). Bij prepuberale kinderen moeten de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen voordat een behandeling wordt ingesteld, aangezien ervaring in deze groep zeer beperkt is.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fluvastatine bij patiënten met de zeer zeldzame aandoening homozygote familiale hypercholesterolemie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten en niacine

De gelijktijdige inname van fluvastatine met bezafibraat, gemfibrozil, ciprofibraat of niacine (nicotinezuur) heeft geen klinisch relevant effect op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine of het andere lipidenverlagende middel. Toch moeten het voordeel en risico van bijkomende behandeling zorgvuldig worden afgewogen en deze combinaties alleen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt aangezien er een grotere kans op myopathie en/of rabdomyolyse is waargenomen bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met één van deze moleculen toegediend hebben gekregen (zie rubriek 4.4).

Colchicinen

Myotoxiciteit, inclusief spierpijn en -zwakte en rhabdomyolyse, werd gemeld bij uitzonderlijke gevallen met gelijktijdige toediening van colchicinen. Het voordeel en risico van gelijktijdige behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen en deze combinaties moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Onderzoeken met niertransplantatiepatiënten tonen aan dat de biologische beschikbaarheid van fluvastatine (maximaal 40 mg/dag) niet klinisch significant is verhoogd bij patiënten die een stabiele dosis van ciclosporine krijgen. De resultaten van een ander onderzoek waarbij Lescol XL tabletten (80 mg fluvastatine) werden toegediend aan niertransplantatiepatiënten die een stabiele dosis ciclosporine kregen, toonden aan dat de blootstelling aan fluvastatine (AUC) en de maximale concentratie ($C_{\max}$) verdubbelden in vergelijking met de eerdere gegevens bij gezonde personen. Hoewel deze verhoging van het fluvastatinegehalte niet klinisch significant was, moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt. De start- en onderhoudsdosis van fluvastatine moet zo laag mogelijk zijn in geval van combinatie met ciclosporine.

Zowel Lescol capsules (40 mg fluvastatine) als Lescol XL tabletten (80 mg fluvastatine) hadden geen effect op de biologische beschikbaarheid van ciclosporine bij gelijktijdige toediening.

Warfarine en andere coumarinederivaten

Bij gezonde vrijwilligers werden de plasmaspiegels en de protrombinetijd van warfarine niet negatief beïnvloed door het gebruik van fluvastatine en warfarine (eenmalige dosis), in vergelijking met de inname van warfarine alleen.

Er werden echter zeer zelden geïsoleerde gevallen van episoden van bloedingen en/of een verlengde protrombinetijd gerapporteerd bij patiënten die fluvastatine gelijktijdig met warfarine of andere coumarinederivaten kregen. Het wordt aanbevolen bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten krijgen de protrombinetijd te controleren wanneer een behandeling met fluvastatine wordt ingesteld, stopgezet of bij aanpassingen van de dosering.

Rifampicine

Toediening van fluvastatine bij gezonde vrijwilligers die eerst werden behandeld met rifampicine (rifampine) leidde tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid van fluvastatine met ongeveer 50%. Hoewel tot nu toe geen verandering van de werkzaamheid van de lipidenverlagende werking van fluvastatine klinisch werd bewezen, kan een geschikte dosisaanpassing van fluvastatine gerechtvaardigd zijn bij patiënten die langdurig worden behandeld met rifampicine (bijv. behandeling van tuberculose) om een voldoende verlaging van de lipidspiegels te verzekeren.

Orale antidiabetica

Bij patiënten die orale sulfonylurea (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) krijgen als behandeling voor niet-insulineafhankelijke (type 2) diabetes mellitus, leidt de toevoeging van fluvastatine niet tot klinisch significante veranderingen van glykemie. Bij patiënten die niet-insulineafhankelijke (type 2) diabetes mellitus hebben en behandeld worden met glibenclamide (n=32), verhoogde na toediening van fluvastatine (40 mg tweemaal per dag gedurende 14 dagen) de gemiddelde $C_{\max}$, AUC en $t_{1/2}$ van glibenclamide met respectievelijk ongeveer 50%, 69% en 121%. Glibenclamide (5 tot 20 mg per dag) verhoogde de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC van fluvastatine met respectievelijk 44% en 51%. In deze studie waren er geen veranderingen in de glucose-, insuline- en C-peptidewaarden. Patiënten die daarentegen gelijktijdig met glibenclamide (glyburide) en fluvastatine worden behandeld, moeten verder op passende wijze worden gecontroleerd wanneer hun dosis fluvastatine wordt verhoogd tot 80 mg per dag.

Galzuurzouten

Fluvastatine moet minstens 4 uur na inname van het hars (bijv. colestyramine) worden toegediend om een significante interactie als gevolg van de binding van het geneesmiddel aan het hars te voorkomen.

Fluconazol

De toediening van fluvastatine aan gezonde vrijwilligers die eerst werden behandeld met fluconazol (CYP2C9-remmer) resulteerde in een verhoging van de blootstelling en de piekconcentratie van fluvastatine met ongeveer 84% en 44%. Hoewel er geen klinisch bewijs was dat het veiligheidsprofiel van fluvastatine gewijzigd was bij patiënten die eerst gedurende 4 dagen met fluconazol werden behandeld, moet men toch voorzichtig zijn wanneer fluvastatine samen met fluconazol wordt toegediend.

Histamine H2-receptorantagonisten en protonpompremmers

De gelijktijdige toediening van fluvastatine met cimetidine, ranitidine of omeprazol verhoogt de biologische beschikbaarheid van fluvastatine, maar dat is klinisch niet relevant.

Fenytoïne

Het belang van de veranderingen van de farmacokinetiek van fenytoïne tijdens gelijktijdige toediening met fluvastatine is relatief klein en klinisch niet relevant. Daarom is routinemonitoring van fenytoïneplasma'spiegels voldoende tijdens gelijktijdige toediening met fluvastatine.

Cardiovasculaire middelen

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties opgetreden wanneer fluvastatine gelijktijdig met propranolol, digoxine, losartan of amlodipine werd toegediend. Op basis van de farmacokinetische gegevens zijn er geen controles of dosisaanpassingen vereist wanneer fluvastatine gelijktijdig met deze middelen wordt toegediend.

Itraconazol en erytromycine

De gelijktijdige toediening van fluvastatine met de krachtige cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmers itraconazol en erytromycine heeft geringe effecten op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine. Aangezien dit enzym een geringe invloed heeft op het metabolisme van fluvastatine verwacht men dat het onwaarschijnlijk is dat andere CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ciclosporine) een effect hebben op de biologische beschikbaarheid van fluvastatine.

Grapefruitsap/pompelmoessap

Gezien de afwezigheid van een interactie tussen fluvastatine en andere CYP3A4-substraten, wordt er geen interactie verwacht tussen fluvastatine en grapefruitsap/pompelmoessap.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fluvastatine tijdens de zwangerschap.

Aangezien HMG-CoA-reductaseremmers de synthese verminderen van cholesterol en mogelijk van andere biologisch werkzame stoffen die afgeleid zijn van cholesterol, kunnen ze bij toediening aan zwangere vrouwen foetale letsels veroorzaken. Daarom is Lescol/Lescol XL tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken.

Als een patiënt zwanger wordt tijdens een behandeling met Lescol/Lescol XL moet de behandeling worden stopgezet.

Borstvoeding

Gebaseerd op preklinische gegevens verwacht men dat fluvastatine wordt uitgescheiden in moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van fluvastatine bij de pasgeborene/zuigeling.

Lescol/Lescol XL is gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd over het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn milde gastro-intestinale symptomen, slapeloosheid en hoofdpijn.

De bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen voorgesteld naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden:	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	Anafylactische reactie
Psychische stoornissen	
Vaak:	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Zeer zelden:	Paresthesie, dysesthesie, hypo-esthesie waarvan bekend is dat het geassocieerd is met onderliggende hyperlipidemische stoornissen
Bloedvataandoeningen	
Zeer zelden:	Vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Dyspepsie, buikpijn, misselijkheid
Zeer zelden:	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden:	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden:	Overgevoelighedsreacties zoals uitslag, urticaria
Zeer zelden:	Andere huidreacties (bijv. eczeem, dermatitis, bulleus exantheem), gezichtsoedeem, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Zelden:	Myalgie, spierzwakte, myopathie
Zeer zelden:	Rabdomyolyse, myositis, lupus erythematosusachtige reacties

De volgende bijwerkingen werden gemeld met sommige statines

- Slaapstoornissen, inclusief slapeloosheid en nachtmerries
- Geheugenverlies
- Seksuele disfunctie
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral met landurige behandeling (zie rubriek 4.4).

Kinderen

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Het veiligheidsprofiel van fluvastatine bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie dat werd beoordeeld bij 114 patiënten van 9 tot 17 jaar die werden behandeld in twee open-label niet-vergelijkende klinische studies, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat

werd waargenomen bij volwassenen. In geen van deze twee klinische studies werd een effect waargenomen op de groei en de seksuele ontwikkeling. Deze studies waren echter weinig geschikt om een effect van de behandeling in dit domein waar te nemen.

Onderzoeken

Het gebruik van HMG-CoA-reductaseremmers en andere lipidenverlagende middelen ging gepaard met afwijkende biochemische parameters van de leverfunctie. Op basis van gepoolde analyses van gecontroleerde klinische studies werden stijgingen bevestigd van alanineaminotransferase- of aspartaataminotransferasespiegels tot meer dan 3 maal de normale bovengrens die optraden bij 0,2% bij Lescol capsules 20 mg/dag, 1,5% tot 1,8% bij Lescol capsules 40 mg/dag, 1,9% bij Lescol XL tabletten 80 mg/dag en bij 2,7% tot 4,9% bij Lescol capsules 40 mg tweemaal daags. De meeste patiënten met deze afwijkende biochemische parameters waren asymptomatisch. Aanzienlijke verhogingen van de CK-waarden tot meer dan 5 x ULN werden waargenomen bij een zeer klein aantal patiënten (0,3 tot 1,0%).

4.9 Overdosering

Tot op heden is er weinig ervaring met overdosis van fluvastatine. Een specifieke behandeling is niet beschikbaar voor overdosering van Lescol/Lescol XL. Als een overdosis optreedt, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en dienen, indien nodig, ondersteunende maatregelen te worden genomen. Leverfunctietestwaarden en CK-serumspiegels moeten worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10A A04

Fluvastatine, een volledig synthetisch cholesterolverlagend middel, is een competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, dat HMG-CoA omzet in mevalonaat, een precursor van sterolen waaronder cholesterol. Fluvastatine heeft het grootste effect in de lever en is voornamelijk een racemisch mengsel van de twee erythro-enantiomeren waarvan er één farmacologisch actief is. Bij de remming van de biosynthese van cholesterol daalt het cholesterolgehalte in de levercellen, wat de synthese van LDL-receptoren stimuleert en daardoor de opname van LDL-partikels verhoogt. Door deze mechanismen daalt uiteindelijk de plasmaspiegel van cholesterol.

Lescol/Lescol XL verlaagt totaal-C, LDL-C, Apo-B en triglyceriden, en verhoogt HDL-C bij patiënten met hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.

In 12 placebogecontroleerde studies met patiënten met type IIa of IIb hyperlipoproteïnemie werd alleen Lescol toegediend bij 1.621 patiënten in een dagelijkse dosis van 20 mg, 40 mg en 80 mg (40 mg tweemaal daags) gedurende minstens 6 weken. In een analyse over 24 weken leidden dagelijkse doses van 20 mg, 40 mg en 80 mg tot dosisafhankelijke dalingen van totaal-C, LDL-C, Apo-B en triglyceriden en verhogingen van HDL-C (zie Tabel 2).

In drie hoofdstudies werd Lescol XL gedurende 24 weken in de vorm van een actieve behandeling toegediend aan meer dan 800 patiënten en vergeleken met Lescol 40 mg eenmaal of tweemaal daags. Bij toediening van een enkelvoudige dagelijkse dosis van 80 mg verlaagde Lescol XL totaal-C, LDL-C, triglyceriden (TG) en Apo-B significant (zie Tabel 2).

Een therapeutische respons is goed merkbaar binnen twee weken en een maximale respons wordt binnen vier weken bereikt. Na een behandeling van vier weken bedroeg de mediane daling voor LDL-C 38% en in week 24 (eindpunt) bedroeg de mediane daling voor LDL-C 35%. Significante stijgingen voor HDL-C werden ook waargenomen.

Tabel 2 **Mediane procentuele verandering in lipidenparameters in week 24 ten opzichte van de aanvangswaarden**
Placebogecontroleerde studies (Lescol) en actief gecontroleerde studies (Lescol XL)

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

¹ Gegevens voor Lescol van 12 placebogecontroleerde studies

² Gegevens voor Lescol XL 80 mg tablet van drie gecontroleerde studies over 24 weken

In de LCAS ('Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study' – studie over lipoproteïne en coronaire atherosclerose) werd het effect van fluvastatine op coronaire atherosclerose beoordeeld aan de hand van kwantitatieve coronaire angiografie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten (35 tot 75 jaar oud) met een coronaire arteriële aandoening en aanvangswaarden voor LDL-C die variëren van 3,0 tot 4,9 mmol/l (115 tot 190 mg/dl). In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie werden 429 patiënten behandeld met ofwel 40 mg fluvastatine per dag of placebo. Kwantitatieve coronaire angiografieën werden bij aanvang en na 2,5 jaar behandeling beoordeeld, en waren beoordeelbaar bij 340 van de 429 patiënten. De behandeling met fluvastatine remde de progressie van coronaire atherosclerotische laesies af met 0,072 mm (betrouwbaarheidsinterval van 95% voor een verschil van behandeling van -0,1222 mm tot -0,022 mm), zoals gemeten over een periode van 2,5 jaar aan de hand van de verandering in minimale diameter van het lumen (fluvastatine -0,028 mm versus placebo -0,100 mm). Er werd geen direct verband tussen de resultaten van angiografie en het cardiovasculair risico aangetoond.

In de LIPS ('Lescol Intervention Prevention Study' – studie over preventieve interventie met Lescol) werd het effect van fluvastatine op ernstige cardiale voorvallen (d.w.z. cardiaal overlijden, niet-fataal myocardinfarct en coronaire revascularisatie) beoordeeld bij patiënten met een coronaire hartaandoening die eerder een geslaagde percutane coronaire interventie ondergaan hadden. Aan de studie namen mannelijke en vrouwelijke patiënten (18 tot 80 jaar oud) deel met een aanvangswaarde voor totaal-C die varieerde van 3,5 tot 7,0 mmol/l (135 tot 270 mg/dl).

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie verminderde fluvastatine (n=844), toegediend gedurende 4 jaar in een dosis van 80 mg per dag, significant het risico op het eerste ernstige cardiale voorval met 22% (p=0,013) in vergelijking met placebo (n=833).

Het primaire eindpunt van een ernstig cardiaal voorval kwam voor bij 21,4% van de patiënten die werden behandeld met fluvastatine versus 26,7% van de patiënten behandeld met placebo (absoluut risico verschil: 5,2%; 95% BI: 1,1 tot 9,3).

Deze gunstige effecten waren bijzonder uitgesproken bij diabetici en patiënten met multivasculaire problemen.

Kinderen

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De veiligheid en werkzaamheid van Lescol en Lescol XL bij kinderen en adolescenten patiënten van 9 tot 16 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie is beoordeeld in 2 open-label,

niet-gecontroleerde klinische studies over een periode van 2 jaar. 114 patiënten (66 jongens en 48 meisjes) werden behandeld met fluvastatine dat toegediend werd als Lescol capsules (20 mg/dag tot 40 mg tweemaal daags) of als Lescol XL 80 mg tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags, waarbij gebruik werd gemaakt van een dosistitratieschema gebaseerd op de LDL-C-respons.

Aan de eerste studie namen 29 prepuberale jongens van 9 tot 12 jaar deel, die een LDL-C-waarde hadden van > een negentigste percentiel voor hun leeftijd en één ouder met primaire hypercholesterolemie en ofwel een familiale voorgeschiedenis van premature ischemische hartaandoening ofwel met xanthoma tendineum. De gemiddelde aanvangswaarde voor LDL-C bedroeg 226 mg/dl, overeenkomend met 5,8 mmol/l (bereik: 137-354 mg/dl, overeenkomend met 3,6-9,2 mmol/l). Alle patiënten startten met Lescol 20 mg capsules per dag met een dosisaanpassing iedere 6 weken tot 40 mg per dag en dan 80 mg per dag (40 mg tweemaal daags) om een LDL-C-doelwaarde van 96,7 tot 123,7 mg/dl te bereiken (2,5 tot 3,2 mmol/l).

Aan de tweede studie namen 85 mannelijke en vrouwelijke patiënten deel van 10 tot 16 jaar die een LDL-C-waarde hadden van >190 mg/dl (overeenkomend met 4,9 mmol/l) of een LDL-C-waarde van >160 mg/dl (overeenkomend met 4,1 mmol/l) en met één of meerdere risicofactoren voor een coronaire hartaandoening, of een LDL-C-waarde van >160 mg/dl (overeenkomend met 4,1 mmol/l) en een bewezen LDL-receptordefect. De gemiddelde aanvangswaarde voor LDL-C bedroeg 225 mg/dl, overeenkomend met 5,8 mmol/l (bereik: 148-343 mg/dl, overeenkomend met 3,8-8,9 mmol/l). Alle patiënten startten met Lescol 20 mg capsules per dag met een dosisaanpassing iedere 6 weken tot 40 mg per dag en dan 80 mg per dag (Lescol XL 80 mg tablet) om een LDL-C-doelwaarde van <130 mg/dl (3,4 mmol/l) te bereiken. Zeventig patiënten waren puberaal of postpuberaal (n=69 beoordeeld voor werkzaamheid).

In de eerste studie (bij prepuberale jongens) verminderden de Lescol 20 tot 80 mg dagelijkse doses de plasmaspiegels voor totaal-C en LDL-C met respectievelijk 21% en 27%. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde bedroeg 161 mg/dl, overeenkomend met 4,2 mmol/l (bereik: 74-336 mg/dl, overeenkomend met 1,9-8,7 mmol/l). In de tweede studie (bij puberale of postpuberale meisjes en jongens) verminderden de Lescol 20 tot 80 mg dagelijkse doses de plasmaspiegels voor totaal-C en LDL-C met respectievelijk 22% en 28%. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde bedroeg 159 mg/dl, overeenkomend met 4,1 mmol/l (bereik: 90-295 mg/dl, overeenkomend met 2,3-7,6 mmol/l).

De meeste patiënten in beide studies (83% in de eerste studie en 89% in de tweede studie) werden getitreerd tot een maximumdosis van 80 mg per dag. Bij het eindpunt van de studie had 26 tot 30% van de patiënten in beide studies de vooropgestelde LDL-C-doelwaarde van <130 mg/dl (3,4 mmol/l) bereikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een oplossing aan nuchtere vrijwilligers wordt fluvastatine snel en volledig (98%) geabsorbeerd. Na orale toediening van Lescol XL, en in vergelijking met de capsules, is de absorptiesnelheid van fluvastatine bijna 60% trager, terwijl de gemiddelde verblijfstijd van fluvastatine met ongeveer 4 uur is toegenomen. Bij toediening na voedselinname verloopt de absorptie van de stof trager.

Distributie

Fluvastatine oefent zijn belangrijkste effect in de lever uit; de lever is tevens het belangrijkste orgaan voor het metabolisme ervan. De absolute biologische beschikbaarheid beoordeeld aan de hand van systemische bloedspiegels bedroeg 24%. Het schijnbare distributievolume (V_z/f) voor het geneesmiddel bedraagt 330 liter. Meer dan 98% van het circulerende geneesmiddel is aan plasma-eiwitten gebonden; deze binding wordt noch door de concentratie van fluvastatine, noch door warfarine, salicylzuur of glyburide beïnvloed.

Biotransformatie

Fluvastatine wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste componenten die in het bloed circuleren, zijn fluvastatine en de farmacologisch inactieve metaboliet N-desisopropyl-propionzuur. De gehydroxyleerde metabolieten zijn farmacologisch actief, maar komen niet voor in de bloedsomloop. Er bestaan meerdere alternatieve wegen ter hoogte van cytochroom P450 (CYP450) voor de biotransformatie van fluvastatine. Het metabolisme van fluvastatine blijft daarom relatief ongevoelig voor de remming van CYP450.

Fluvastatine remde alleen het metabolisme van de bestanddelen die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd. Ondanks de potentiële competitieve interactie tussen fluvastatine en bestanddelen die CYP2C9-substraten zijn, zoals diclofenac, fenytoïne, tolbutamide en warfarine, tonen de klinische gegevens aan dat deze interactie onwaarschijnlijk is.

Uitscheiding

Na toediening van 3H-fluvastatine bij gezonde vrijwilligers wordt ongeveer 6% van de radioactiviteit uitgescheiden via de urine en 93% in de feces; fluvastatine maakt minder dan 2% van de totale radioactiviteit uit die wordt uitgescheiden. De plasmaklaring (CL/f) van fluvastatine bij de mens bedraagt $1,8 \pm 0,8$ l/min. De plasmaconcentraties bij steady-state vertonen geen accumulatie van fluvastatine na toediening van 80 mg/dag. Na orale toediening van 40 mg Lescol bedraagt de terminale halfwaardetijd van fluvastatine $2,3 \pm 0,9$ uur.

Kenmerken bij patiënten

In de algemene populatie variëren de plasmaconcentraties van fluvastatine niet in functie van de leeftijd of het geslacht. Bij vrouwen en ouderen werd echter een versnelde respons op de behandeling waargenomen. Aangezien fluvastatine hoofdzakelijk via de galwegen wordt uitgescheiden en aangezien het een significant presysteemisch metabolisme ondergaat, bestaat de kans van accumulatie van het geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele studies, waaronder studies naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, toxiciteit bij herhaalde toediening, carcinogeniteit en toxiciteit op de voortplanting, duiden niet op andere risico's voor de patiënt dan welke verwacht werden naar aanleiding van het farmacologische werkingsmechanisme. Allerlei veranderingen werden geïdentificeerd bij toxiciteitstudies, welke gebruikelijk zijn voor HMG-CoA-reductaseremmers. Op basis van klinische waarnemingen, worden leverfunctieonderzoeken al aanbevolen (zie rubriek 4.4). Verdere toxiciteit, bij dieren waargenomen, was of niet relevant voor mensen of trad op bij blootstellingsniveaus ruim boven de maximum humane blootstelling, hetgeen weinig relevantie voor klinisch gebruik aangaf. Ondanks theoretische overwegingen over de rol van cholesterol in embryo-ontwikkeling, suggereren dierstudies geen embryotoxisch en teratogeen potentieel van fluvastatine

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage 1 - nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lescol en aanverwante namen (zie Bijlage I) 20 mg capsules, hard

Lescol en aanverwante namen (zie Bijlage I) 40 mg capsules, hard

Lescol XL en aanverwante namen (zie Bijlage I) 80 mg tabletten met verlengde afgifte

[Zie Bijlage 1 - nationaal te implementeren]

Fluvastatine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 20 mg fluvastatine.

Elke capsule bevat 40 mg fluvastatine.

Elke tablet bevat 80 mg fluvastatine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

[nationaal te implementeren]

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

[nationaal te implementeren]

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lescol en aanverwante namen (zie Bijlage I) 20 mg capsules, hard

Lescol en aanverwante namen (zie Bijlage I) 40 mg capsules, hard

Lescol XL en aanverwante namen (zie Bijlage I) 80 mg tabletten met verlengde afgifte

Fluvastatine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage 1 - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

[nationaal te implementeren]

4. PARTIJNUMMER

[nationaal te implementeren]

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Lescol en aanverwante namen (zie Bijlage I) 20 mg capsules, hard

Lescol en aanverwante namen (zie Bijlage I) 40 mg capsules, hard

Lescol XL en aanverwante namen (zie Bijlage I) 80 mg tabletten met verlengde afgifte

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Fluvastatine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Lesscol/Lescol XL en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Lesscol/Lescol XL inneemt
3. Hoe wordt Lesscol/Lescol XL ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Lesscol/Lescol XL
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS LESCOL/LESCOL XL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Lescol/Lescol XL bevat het werkzaam bestanddeel fluvastatinenatrium, wat behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd statines; dit zijn lipidenverlagende geneesmiddelen: ze verlagen het vet (lipiden) in uw bloed. Ze worden gebruikt bij patiënten van wie de omstandigheden niet kunnen worden gecontroleerd door middel van alleen dieet en inspanning.

- Lescol/Lescol XL is een geneesmiddel dat gebruikt wordt om verhoogde waarden van vetten in het bloed van volwassenen te behandelen, met name het totale cholesterol en het zogenaamde 'slechte' of LDL-cholesterol, dat gerelateerd is aan een verhoogde kans op hartkwalen en beroerte
 - o bij volwassen patiënten met hoge bloedwaarden van cholesterol
 - o bij volwassen patiënten met hoge bloedwaarden van zowel cholesterol als triglyceriden (een ander soort vetten in het bloed)
- Uw arts kan ook Lescol/Lescol XL voorschrijven ter voorkoming van verdere ernstige hartaandoeningen (bijv. hartaanval) bij patiënten nadat ze al een hartcatheterisatie, met een interventie in het hartbloedvat, hebben ondergaan.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U LESCOL/LESCOL XL INNEEMT

Volg alle instructies van uw arts nauwkeurig op. Deze kunnen verschillen van de informatie in deze bijsluiter.

Lees de volgende informatie voordat u Lescol/Lescol XL gebruikt.

Neem Lescol/Lescol XL niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor fluvastatine of voor één van de andere bestanddelen van Lescol/Lescol XL zoals vermeld in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- als u momenteel leverproblemen heeft, of als u onverklaarde aanhoudende verhoogde waarden van bepaalde leverenzymen (transaminasen) heeft.
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft (zie Zwangerschap en borstvoeding).

Als één van deze omstandigheden op u van toepassing is, neem dan geen Lescol/Lescol XL in en informeer uw arts.

Wees extra voorzichtig met Lescol/Lescol XL

- als u eerder een leverziekte heeft gehad. Leverfunctietesten zullen gewoonlijk worden uitgevoerd voordat u start met Lescol/Lescol XL, wanneer uw dosis wordt verhoogd, en op verschillende momenten tijdens de behandeling om te controleren op bijwerkingen.
- als u een nierziekte heeft.
- als u een schildklierziekte (hypothyreoïdisme) heeft.
- als u zelf of uw familie een medische geschiedenis van spierziekten heeft.
- als u spierproblemen heeft gehad met een ander lipidenverlagend geneesmiddel.
- als u regelmatig grote hoeveelheden alcohol drinkt.

Overleg met uw arts of apotheker voordat u Lescol/Lescol XL inneemt

- als u ernstige ademhalingsmoeilijkheden heeft.

Als één van deze omstandigheden op u van toepassing is, **informeer dan uw arts voordat u Lescol/Lescol XL gebruikt**. Uw arts zal een bloedtest uitvoeren voordat hij/zij Lescol/Lescol XL voorschrijft.

Lescol/Lescol XL en mensen ouder dan 70 jaar

Als u ouder bent dan 70 jaar, zal uw arts wellicht willen uitzoeken of u risicofactoren heeft voor spierziekten. Hiervoor kunnen specifieke bloedtesten moeten worden gedaan.

Lescol/Lescol XL en kinderen/jongvolwassenen

Lescol/Lescol XL is niet onderzocht en niet bedoeld voor gebruik bij kinderen onder de 9 jaar. Voor informatie over doseringen bij kinderen en jongvolwassenen ouder dan 9 jaar, zie rubriek 3.

Er is geen ervaring bij kinderen en jongvolwassenen met het gebruik van Lescol in combinatie met nicotinezuur, cholestyramine of fibraten.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kortgeleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Lescol/Lescol XL kan met of zonder andere cholesterolverlagende geneesmiddelen die zijn voorgeschreven door uw arts worden gebruikt.

Wacht met het innemen van Lescol/Lescol XL tot ten minste 4 uur na het innemen van een hars, bijv. colestyramine (voornamelijk ingenomen om hoog cholesterolgehalte te behandelen).

Vertel uw arts en apotheker als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken).
- Fibraten (bijv. gemfibrozil), nicotinezuur of galzuurverbindingen (geneesmiddelen die worden gebruikt om spiegels van slecht cholesterol te verlagen).
- Fluconazol (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen).
- Rifampicine (een antibioticum).
- Fenytoïne (een geneesmiddel om epilepsie te behandelen).
- Orale anticoagulantia zoals warfarine (geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedklontering te verminderen).
- Glibenclamide (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om suikerziekte te behandelen).

- Colchicines (middel tegen jicht).

Inname van Lescol/Lescol XL met voedsel en drank

U kunt Lescol/Lescol XL innemen met of zonder voedsel.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem geen Lescol/Lescol XL in als u zwanger bent of borstvoeding geeft, aangezien het werkzaam bestanddeel uw ongeboren kind mogelijk kan schaden en het niet bekend is of het werkzaam bestanddeel wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Als u zwanger bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Lescol/Lescol XL gebruikt. Gebruik betrouwbare anticonceptiemiddelen gedurende de gehele tijd dat u Lescol/Lescol XL inneemt.

Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, stop dan met het gebruik van Lescol/Lescol XL en raadpleeg uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie over de effecten van Lescol/Lescol XL op uw vermogen om te rijden en machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Lescol/Lescol XL

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDT LESCOL/LESCOL XL INGENOMEN

Volg nauwgezet het advies van uw arts. Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosis.

Uw arts zal u aanraden om een cholesterol-arm dieet te volgen. Blijf dit dieet volgen terwijl u Lescol/Lescol XL gebruikt.

Hoeveel Lescol/Lescol XL in te nemen

- De dosering voor volwassenen varieert van 20 tot 80 mg per dag, afhankelijk van de mate van cholesterolverlaging die bereikt moet worden. Aanpassingen van de dosering kunnen door uw arts worden doorgevoerd met tussenposen van 4 of meer weken.
- Voor kinderen (9 jaar en ouder) is de gebruikelijke startdosering 20 mg per dag. De dagelijkse maximumdosering is 80 mg. Aanpassingen van de dosering kunnen door uw arts worden doorgevoerd met tussenposen van 6 weken.

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel capsules of tabletten van Lescol/Lescol XL u moet innemen. Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts een hogere of lagere dosering voorschrijven.

Wanneer Lescol/Lescol XL in te nemen

Als u Lescol eenmaal per dag inneemt, neem uw dosis in de avond of bij bedtijd in.

Als u Lescol tweemaal per dag inneemt, neem één capsule in de ochtend in en één capsule in de avond of bij bedtijd in.

Als u Lescol XL tabletten inneemt, kunt u uw dosis op elk tijdstip van de dag innemen.

Lescol en Lescol XL kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Slik het geheel door met een glas water.

Wat u moet doen als u meer van Lescol/Lescol XL heeft gebruikt dan u zou mogen

Als u per ongeluk te veel Lescol/Lescol XL heeft ingenomen, vertel het uw arts dan onmiddellijk. U kunt medische zorg nodig hebben.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Lescol/Lescol XL te gebruiken

Neem één dosis in zodra u er aan denkt. Maar neem het niet in als het minder dan 4 uur vóór uw volgende dosis is. In dit geval neemt u uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van Lescol/Lescol XL

Om de voordelen van uw behandeling te handhaven, moet u niet stoppen met het gebruik van Lescol/Lescol XL, tenzij uw arts u dat heeft verteld. U moet doorgaan met het gebruik van Lescol/Lescol XL volgens instructies om de spiegels van uw 'slechte' cholesterol laag te houden. Lescol/Lescol XL zal uw aandoening niet genezen, maar het helpt het onder controle te houden. Uw cholesterolspiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd om uw vooruitgang te controleren. Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Lescol/Lescol XL bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

Soms (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

Zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

Zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Sommige zeldzame of zeer zeldzame bijwerkingen kunnen ernstig zijn: roep direct medische hulp in.

- als u onverklaarde spierpijn, gevoeligheid of zwakheid heeft. Dit kunnen vroege tekenen van een mogelijk ernstige spieraafbraak zijn. Dit kan worden vermeden als uw arts uw behandeling met fluvastatine zo snel mogelijk stopt. Deze bijwerkingen zijn ook gezien bij vergelijkbare geneesmiddelen in deze klasse (statines).
- als u ongebruikelijke vermoeidheid of koorts heeft, geelkleuring van de huid en ogen, donkergekleurde urine (tekenen van hepatitis).
- als u tekenen van huidreacties heeft, zoals huiduitslag, netelroos, roodheid, jeuk, zwelling van gelaat, oogleden en lippen.
- als u zwelling van de huid heeft, ademhalingsmoeilijkheden, duizeligheid (tekenen van ernstige allergische reactie).
- als u gemakkelijker dan normaal bloedt of blauwe plekken krijgt (tekenen van een verlaagd aantal bloedplaatjes).
- als u rode of paarse huidletsels krijgt (tekenen van bloedvatontsteking).
- als u rode gevlekte uitslag heeft, vooral in het gezicht, gepaard gaande met vermoeidheid, koorts, misselijkheid, verlies van eetlust (tekenen van lupus erythematosus-achtige reactie).
- als u ernstige pijn boven in de maag heeft (tekenen van ontstoken alvleesklier).

Als u één van deze bijwerkingen ervaart, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.

Andere bijwerkingen: vertel het aan uw arts als u zich hierover zorgen maakt.

Vaak:

Slaapproblemen, hoofdpijn, maagklachten, buikpijn, misselijkheid.

Zeer zelden:

Tintelingen of een doof gevoel in handen of voeten, gestoord of verminderd gevoel.

Andere mogelijke bijwerkingen

- slaapstoornissen, waaronder slapeloosheid en nachtmerries
- geheugenverlies
- seksuele problemen
- neerslachtigheid (depressie)
- ademhalingsmoeilijkheden, waaronder aanhoudende hoest en/of kortademigheid of koorts

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U LESCOL/LESCOT XL

[nationaal te implementeren]

Lescol/Lescol XL buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Lescol/Lescol XL niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en doordrukstrip achter [nationaal te implementeren].

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Lescol/Lescol XL

- Het werkzaam bestanddeel is fluvastatinenatrium

Elke Lescol 20 mg capsule bevat 21,06 mg fluvastatinenatrium overeenkomend met 20 mg fluvastatine vrij zuur.

Elke Lescol 40 mg capsule bevat 42,12 mg fluvastatinenatrium overeenkomend met 40 mg fluvastatine vrij zuur.

Elke Lescol XL 80 mg tablet bevat 84,24 mg fluvastatinenatrium overeenkomend met 80 mg fluvastatine vrij zuur.

De andere bestanddelen van Lescol 20 mg capsules zijn:

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Lescol/Lescol XL eruit en wat is de inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

20 mg and 40 mg capsules

<u>Lidstaat</u>	<u>Productnaam</u>
België, Cyprus, Denemarken, Finland, Frankrijk, Griekenland, Ierland, IJsland, Italië, Malta, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk, Zweden	Lescol
Duitsland	Cranoc
Duitsland, Luxemburg	Locol
Frankrijk	Fractal
Italië	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Oostenrijk	Fluvastatin Novartis
Portugal	Cardiol, Canef
Spanje	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg capsules

<u>Lidstaat</u>	<u>Productnaam</u>
-----------------	--------------------

Bulgarije, Estland, Hongarije, Slovenië	Lescol
---	--------

80 mg prolonged-release tablets

<u>Lidstaat</u>	<u>Productnaam</u>
Bulgarije, Cyprus , Estland, Griekenland, Hongarije, Ierland, Letland, Litouwen, Malta , Nederland , Polen, Portugal , Roemenië, Slovenië, Slowakije, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk	Lescol XL
België	Lescol Exel
Denemarken, Finland, IJsland, Noorwegen, Zweden	Lescol Depot
Duitsland, Luxemburg	Locol
Frankrijk	Lescol LP
Italië	Lescol, Lipaxin, Primesin
Oostenrijk	Lescol MR
Oostenrijk, Duitsland	Fluvastatin Novartis
Portugal	Cardiol XL, Canef
Spanje	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

[nationaal te implementeren]