

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIILE, CĂILE DE ADMINISTRARE ALE MEDICAMENTELOR,
DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru UE/EEA</u>	<u>Detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol MR 80 mg – Filmdtabletten	80 mg	Comprimat filmat	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmdtabletten	80 mg	Comprimat filmat	Administrare orală
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgium	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Capsulă	Administrare orală

Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Germania	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Germania	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cipru	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cipru	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cipru	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Comprimat filmat	Administrare orală
Republica Cehă	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Republica Cehă	Lescol 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Republica Cehă	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Republica Cehă	Lescol 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Republica Cehă	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Republica Cehă	Lescol XL	80 mg	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø	Lescol	20 mg	Capsulă	Administrare orală

	Danemarca				
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemarca	Lescol	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemarca	Lescol Depot	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlanda	Lescol 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlanda	Lescol XL	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlanda	Lescol 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlanda	Lescol 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlanda	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Franța	LESCOL 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex	LESCOL 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală

	Franța				
Franța	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Franța	Fractal 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Franța	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Franța	Fractal 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Franța	Lescol LP 80 mg	80 mg	Comprimat filmat, cu eliberare modificată	Administrare orală
Franța	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Franța	Fractal LP 80 mg	80 mg	Comprimat filmat, cu eliberare modificată	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

	Germania				
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Germania	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecia	Lescol® Capsule, hard 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecia	Lescol® Capsule, hard 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecia	Lescol® XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungaria	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungaria	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemarca	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Capsulă	Administrare orală

Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemarca	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemarca	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italia	Lescol	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italia	Lescol	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330	Lipaxan	20 mg	Capsulă	Administrare orală

	20126 Milano Italia				
Italia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italia	Lipaxan	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italia	Primesin	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italia	Primesin	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italia	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italia	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Italia	Lescol 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Italia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italia	Lipaxan 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Italia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italia	Primesin 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Letonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

	FIN-02130 Espoo Finlanda				
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlanda	Lescol XL	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Lescol	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Lescol	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Lescol XL	80 mg	Comprimat filmat	Administrare orală

Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	LESCOL	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	LESCOL	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Olanda	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Olanda	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Olanda	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Germania	Lescol	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol XL	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Lescol	20 mg	Capsulă	Administração orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Lescol	40 mg	Capsulă	Administração orală
Portugalia	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Cardiol 20	20 mg	Capsulă	Administração orală
Portugalia	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Cardiol 40	40 mg	Capsulă	Administração orală
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Canef	20 mg	Capsulă	Administração orală
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Canef	40 mg	Capsulă	Administração orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.	Lescol XL	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administração orală

	Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalia				
Portugalia	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Cardiol XL	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Canef 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
România	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	LESCOL 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
România	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	LESCOL 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
România	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	LESCOL XL	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Slovacia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Republica Cehă	Lescol 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Slovacia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Republica Cehă	Lescol 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Slovacia	Novartis, s.r.o.	Lescol XL 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare	Administrare orală

	U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Republica Cehă			prelungită	
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Lescol 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Lescol 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Liposit 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Liposit 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Vaditon 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Vaditon 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A.	Digaril 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală

	Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spania				
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spania	Digaril 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spania	Lymetel 20 mg	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spania	Lymetel 40 mg	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spania	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spania	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

Spania	Laboratorios Andr�maco, S.A. Doctor Zamenhof n� 36 28027 Madrid Spania	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Suedia	Lescol	20 mg	Capsulă	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Suedia	Lescol	40 mg	Capsulă	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Suedia	Lescol Depot	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Capsul�	Administrare oral�
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Capsul�	Administrare oral�
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU LESCOL ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Lescol, un agent hipocolesterolemiant complet sintetic, este un inhibitor competitiv al HMG-CoA reductazei, care este responsabilă pentru conversia HMG-CoA în mevalonat, un precursor al sterolilor, incluzând colesterolul. Lescol IR (Lescol cu eliberare imediată) capsule de 20 mg și 40 mg a fost înregistrat pentru prima dată în 1993. Prima autorizație de punere pe piață a fost eliberată pentru Lescol XL (Lescol cu eliberare prelungită) comprimate de 80 mg în 2000. Lescol 20 mg și 40 mg sunt capsule tari gelatinoase, iar Lescol 80 mg este un comprimat filmat cu eliberare modificată.

DAPP Novartis a finalizat Proiectul de cooperare UE privind formularea pediatrică la 24 iulie 2007. Statul membru de referință a fost Germania (BfArM – Institutul federal german pentru medicamente și dispozitive medicale). Urmând această procedură, DAPP a prezentat formularea pediatrică aprobată tuturor statelor membre UE.

Lescol a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) întocmită de CMD(h), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare. Armonizarea aspectelor de calitate nu a făcut parte din această procedură în temeiul articolului 30.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

- **Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă**

CHMP a fost de acord cu DAPP că nu sunt necesare afirmații suplimentare privind excluderea anumitor tulburări lipoproteice (de exemplu, variante homozigote ale hipercolesterolemiei familiale și alte tipuri Fredrickson cu hipertrigliceridemie predominantă sau forme secundare de hipercolesterolemie) în secțiunea de indicații. CHMP a fost, de asemenea, de acord cu propunerea DAPP de a nu include o recomandare de evaluare a cauzelor hipercolesterolemiei secundare în secțiunea de indicații. Propunerea DAPP de a include răspunsul la regimul alimentar și alte măsuri (de exemplu, activitate fizică, scădere în greutate) a fost, de asemenea, considerată acceptabilă deoarece este în acord cu alte texte cu informații despre produs referitoare la statine.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP pentru această indicație:

„Tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar, când răspunsul la regimul alimentar și alte tratamente non-farmacologice (de exemplu, activitate fizică, scădere în greutate) este insuficient.”

Copii și adolescenți

Structura cu medicație cunoscută a studiului și lipsa unui grup de control cu placebo nu au permis schițarea unei concluzii solide cu privire la eficacitatea și siguranța la această populație din cauza unor limitări metodologice. De asemenea, nu s-a acordat nicio indicație pediatrică prin intermediul Proiectului de cooperare pediatrică UE și nu au fost prezentate date clinice noi pentru această procedură în temeiul articolului 30. Prin urmare, CHMP a stabilit că datele clinice disponibile nu ar putea fi considerate informații adecvate pentru a justifica o afirmație legată de indicația pediatrică.

- **Profilaxia secundară a evenimentelor cardiace majore la adulți cu boală cardiacă coronariană (BCC) în urma intervențiilor coronariene percutanate (ICP)**

Indicația de profilaxie secundară la pacienți post-ICP se bazează pe studiul de profilaxie post-intervenție cu Lescol (LIPS). LIPS (studiul LES-EUR-01) a fost realizat pentru a determina dacă terapia cu fluvastatin a redus riscul pe termen lung de MACE (respectiv, deces cardiac, infarct miocardic non-fatal (IM) și revascularizare coronariană) la pacienți cu BCC în urma unei ICP reușite. Incidența MACE a fost de 21,4% în cazul fluvastatin și de 26,7% în cazul placebo. Pe baza analizei de regresie Cox, rata de risc pentru MACE a fost estimată la 0,78, echivalentă cu o reducere statistic semnificativă de 22% a riscului de MACE pentru pacienții tratați în grupul cu Lescol față de cei

tratați în grupul cu placebo. Ratele de risc de deces cardiac (RR 0,53) și de deces cardiac sau IM non-fatal (RR 0,69) au fost, de asemenea, mai mici de 1, dar studiul nu a fost conceput statistic pentru aceste criterii de evaluare. Acest rezultat a fost independent de valorile totale de referință ale colesterolului.

În general, Lescol a prezentat siguranță și a fost bine tolerat, iar profilul de siguranță observat a corespuns profilului cunoscut de reacții adverse.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP pentru această indicație:

„Profilaxia secundară a evenimentelor cardiace majore la adulți cu boală cardiacă coronariană în urma intervențiilor coronariene percutanate (vezi pct. 5.1)”

Punctul 4.2 - Doze și mod de administrare

• Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă

Recomandarea dozei inițiale

CHMP a fost de acord că doza inițială propusă de 40 mg la pacienți care necesită reduceri ale LDL-C $\geq 25\%$ este justificată de datele clinice prezentate. Din perspectiva eficacității doza de 80 mg a prezentat o reducere sigură a LDL-C de cel puțin 30% față de nivelul de referință la 24 săptămâni. O analiză din bazele de date de studii clinice comasate a studiilor de înregistrare cu Lescol IR sau Lescol XL prezentate de DAPP a arătat că probabilitatea obținerii de reduceri ale LDL $\geq 25\%$ a fost modestă cu o doză zilnică de 20 mg fluvastatin. De asemenea, reducerea relativă a LDL-C este similară între valori de referință diferite ale LDL-C. Prin urmare, recomandarea CHMP a fost că doza inițială de 40 mg titrată ascendent până la 80 mg/zi, ținând cont de răspunsul pacientului, ar fi mai adecvată din perspectiva eficacității și siguranței. Aceasta este, de asemenea, în acord cu toate celelalte recomandări de dozaj cu privire la statine.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare pentru un dozaj inițial flexibil de 40-80 mg:

„Intervalul de dozare recomandat este de 20 - 80 mg/zi. Pentru pacienții care au nevoie de o reducere a LDL-C până la o țintă $< 25\%$, se poate utiliza o doză inițială de 20 mg sub forma unei capsule administrate seara. Pentru pacienții care au nevoie de o reducere a LDL-C până la o țintă $\geq 25\%$, se poate utiliza doza inițială recomandată de 40 mg sub forma unei capsule administrate seara. Doza poate fi titrată ascendent până la 80 mg pe zi, administrată ca doză unică (un comprimat de Lescol XL) în orice moment al zilei sau sub forma unei capsule de 40 mg administrate de două ori pe zi (una dimineața și una seara).”

Tratament concomitent cu alte medicamente de modificare a lipidelor

DAPP a prezentat date publicate pentru a susține eficacitatea și siguranța Lescol/Lescol XL în combinație cu acid nicotinic, colestiramină sau fibrați. Totuși, întrucât a fost observat un risc crescut de miopatie la pacienții care primesc alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei împreună cu fibrați sau niacină, aceste combinații trebuie utilizate cu prudență.

Următoarea formulare propusă de DAPP a fost considerată acceptabilă pentru CHMP:

„Lescol este eficient în monoterapie. Când Lescol se utilizează în combinație cu colestiramină sau alte rășini, acesta trebuie administrat la cel puțin 4 ore după rășina respectivă pentru a evita interacțiunile semnificative datorate legării de rășină a medicamentului. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă cu un fibrat sau niacină, beneficiul și riscul tratamentului concomitent trebuie studiate cu atenție (pentru utilizarea împreună cu fibrați sau niacină, vezi pct. 4.5).”

• Profilaxia secundară a evenimentelor cardiace majore la adulți cu boală cardiacă coronariană (BCC) în urma intervențiilor coronariene percutanate (ICP)

Pentru indicația de profilaxie BCC secundară la pacienți după terapie transcateter/ICP, o doză de 80 mg a fost, în general, propusă ca adecvată. În studiul LIPS care a reprezentat baza acestei indicații, ca doză inițială a fost utilizată doza zilnică de 80 mg fluvastatin (respectiv, Lescol IR 40 mg de două ori pe zi).

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP:

„La pacienți cu boală cardiacă coronariană după intervenții coronariene percutanate, doza zilnică adecvată este de 80 mg.”

Momentul administrării medicației și mese

Recomandarea ca Lescol capsule să se administreze cu sau fără mese este în mare măsură consecventă în toate statele membre ale UE.

Intervale de titrare a dozei

Datele privind reducerea LDL-C la momente diferite pe baza analizei de eficacitate comasate din programul de înregistrare Lescol XL justifică următoarea recomandare:

„Efectul hipolipemiant maxim cu doza indicată se obține în decurs de 4 săptămâni. Ajustarea dozei trebuie efectuată la intervale de minim 4 săptămâni.”

Populații speciale

Copii și adolescenți

Modificările minore față de formularea Proiectului de cooperare reflectă datele pediatrice și au fost considerate acceptabile.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare:

„Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Înainte de inițierea tratamentului cu Lescol/Lescol XL la copii și adolescenți cu vârste de 9 ani și mai mari cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipocolesterolemiat standard și să continue acest regim în timpul tratamentului.

Doza inițială recomandată este de o capsulă de 20 mg Lescol. Ajustarea dozei trebuie efectuată la intervale de 6 săptămâni. Dozele trebuie individualizate în funcție de valorile LDL-C de referință și de ținta terapeutică recomandată care trebuie realizată. Doza zilnică maximă administrată este de 80 mg sub formă de capsule de Lescol 40 mg de două ori pe zi sau sub forma unui comprimat de Lescol 80 mg o dată pe zi.

Utilizarea fluvastatin în asociere cu acid nicotinic, colestiramină sau fibrați la copii și adolescenți nu a fost investigată.

Lescol/Lescol XL a fost investigat doar la copii cu vârsta de 9 ani și mai mari cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.”

Pacienți vârstnici

Recomandările de dozare la pacienți vârstnici sunt consecvente în toate statele membre prin afirmația că nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

O afirmație potrivit căreia Lescol/Lescol XL este contraindicat la pacienți cu afecțiune hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice este inclusă la punctul 4.2, precum și la punctele 4.3, 4.4 și 5.2.

Insuficiență renală

Analizele din baza de date comasată cu studii clinice cu Lescol și studiul ALERT prezentat de DAPP au furnizat date suplimentare cu privire la eficacitatea și siguranța fluvastatin 40-80 mg la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu este posibil să se tragă concluzii adecvate privind raportul risc/beneficiu pozitiv al dozelor > 40 mg în insuficiența renală severă, întrucât o comparație directă a nivelurilor de doză între Lescol 40 mg și 80 mg/zi nu a fost posibilă, iar populația de studiu formată din pacienți cu insuficiență renală severă a fost limitată. Cu toate acestea, datele disponibile sugerează că nu este prezent niciun motiv de îngrijorare grav legat de siguranță pentru Lescol în comparație cu placebo pentru toate categoriile de funcții renale. Nu există deci niciun motiv evident pentru a

contraindica doze > 40 mg în insuficiența renală severă, dar ar fi mai indicat să se inițieze aceste doze ridicate cu prudență.

Pe baza recomandării emise de CHMP, a fost acceptată următoarea formulare propusă:

„Insuficiență renală

Lescol/Lescol XL se elimină pe cale hepatică, mai puțin de 6% din doza administrată excretându-se în urină. Farmacocinetica fluvastatin a rămas nemodificată la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți, totuși, datorită experienței limitate cu doze > 40 mg/zi în cazul insuficienței renale severe (CrCL < 0,5 ml/sec sau 30 ml/min), aceste doze trebuie inițiate cu prudență.”

Punctul 4.3 - Contraindicații

În toate statele membre ale UE există o consecvență în ceea ce privește contraindicarea Lescol/Lescol XL pentru pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la fluvastatin sau la oricare dintre excipienți și la pacienții cu afecțiune hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice. Având în vedere posibilitatea teratogenității în cazul statinelor la nivel de clasă, raportul risc/beneficiu pentru utilizarea în cazul sarcinii a fost considerat negativ pentru statine, inclusiv fluvastatin, iar contraindicația pentru sarcină este justificată.

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

CHMP a considerat rezonabil să mențină recomandările privind testarea funcției hepatice care au fost implementate în practica clinică în ultimul(e) deceniu(ii), deși monitorizarea de rutină a transaminazelor a fost descurajată mai recent de diverși experți.

Textul propus cu privire la recomandările referitoare la mușchii scheletici reflectă formularea implementată în prezent în majoritatea statelor membre ale UE și este în acord cu diferitele recomandări publicate privind atenționările și precauțiile legate de mușchii scheletici. Afirmatia potrivit căreia au fost raportate cazuri izolate de miopatie ulterior punerii pe piață pentru administrarea concomitentă de fluvastatin și ciclosporină și afirmația referitoare la administrarea concomitentă de fluvastatin și colchicine au fost incluse în propunerea DAPP și acceptate de CHMP. Referința specifică la afecțiunile asociate transplantului de inimă și ciclosporină pare suficient acoperită de afirmația generală referitoare la medicamentele imunosupresive.

Pe baza raportului Grupului de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) privind asocierea inhibitorilor HMG CoA reductazei, această secțiune a fost, de asemenea, actualizată pentru a include boala pulmonară interstițială. CHMP a fost de acord cu formularea propusă pentru populația pediatrică în conformitate cu formularea acceptată în timpul Proiectului de cooperare UE.

Nu sunt disponibile date clinice pentru Lescol la pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH), aceasta indicându-se în această secțiune.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile cu alimentele au fost limitate exclusiv la sucul de grepfrut.

Punctul 4.6 - Sarcina și alăptarea

DAPP a fost de acord că în acest caz contraindicația este justificată medical deoarece nu se poate exclude un efect nociv pentru făt (sau sugar) cu statinele. Au fost incluse recomandări ca femeile cu potențial fertil să utilizeze metode eficiente de contracepție și ca tratamentul să fie întrerupt pentru femeile care rămân gravide în timpul administrării Lescol/Lescol XL.

În marea majoritate a statelor membre ale UE, Lescol/Lescol XL este contraindicat la femeile care alăptează și o afirmație în acest sens a fost inclusă de DAPP.

Punctul 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

A fost inclusă o afirmație potrivit căreia nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Punctul 4.8 - Reacții adverse

Reacțiile adverse menționate în prezent sunt reprezentate în mod constant în RCP-urile din statele membre ale UE, cu excepția reacției anafilactice, care a fost inclusă recent. Informațiile referitoare la produs (IP) au fost, de asemenea, actualizate în conformitate cu raportul PhVWP al CHMP privind inhibitorii HMG CoA reductazei pentru a include următoarele reacții adverse care au fost raportate cu unele statine: tulburări de somn, inclusiv insomnie și coșmaruri, pierderi de memorie, disfuncție sexuală, depresie, cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special cu terapia pe termen lung. DAPP a implementat, de asemenea, afirmația din Proiectul de cooperare UE.

Punctul 4.9 – Supradozaj

O recomandare generală de monitorizare a funcției hepatice și a nivelurilor CK a părut a fi o abordare rezonabilă având în vedere că se pot anticipa în general efecte asupra ficatului și mușchilor la supradozajul cu statine. Recomandarea extinsă privind „măsurile de susținere” ar acoperi măsurile de decontaminare gastrointestinală, dacă este cazul.

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Datorită eterogenității din prezentarea datelor de studiu clinic pentru dislipidemie dintre diferite state membre, a fost propusă o abordare concisă incluzând date despre Lescol IR din studiile comasate controlate cu placebo și date din programul de dezvoltare Lescol XL. Rezultatele ambelor programe la 24 de săptămâni au fost prezentate într-un singur tabel cu repetiție limitată în cadrul textului, pentru a îmbunătăți claritatea informațiilor și ușurința de utilizare.

DAPP a propus un rezumat al datelor de studiu clinic din studiul privind lipoproteinele și ateroscleroza coronariană (LCAS), incluzând o afirmație privind necunoașterea semnificației rezultatelor angiografice.

Un rezumat al datelor de studiu clinic din studiul de profilaxie post-intervenție cu Lescol (LIPS) implementat în prezent în cel mai mare număr de state membre a părut a fi cel mai concis și a fost deci propus de DAPP. Au fost adăugate informații potrivit cărora studiul a fost efectuat la pacienți post-ICP.

Informațiile pediatrice din Proiectul de cooperare UE au fost, de asemenea, implementate cu modificări editoriale minore.

Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

CHMP a fost de acord cu formularea propusă de DAPP.

Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță

În timpul procedurii, DAPP a fost rugat să prezinte pe scurt această secțiune, descriind succint rezultatele studiilor preclinice și afirmațiile calitative, în conformitate cu Orientările privind rezumatul caracteristicilor produsului. Propunerea DAPP a fost modificată și considerată acceptabilă de către CHMP:

„Studiile convenționale, incluzând studii de farmacologie de siguranță, genotoxicitate, toxicitate după doze repetate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere, nu au indicat alte riscuri pentru pacient în afară de cele așteptate din cauza mecanismului farmacologic de acțiune. A fost identificată o varietate de modificări în studiile de toxicitate care sunt comune inhibitorilor HMG-CoA reductazei. Pe baza observațiilor clinice, sunt deja recomandate teste ale funcției hepatice (vezi pct.4.4). Toxicitatea suplimentară observată la animale fie nu a fost relevantă pentru utilizarea la om, fie s-a produs la niveluri de expunere care depășesc suficient expunerea maximă la om indicând o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică. În pofida considerațiilor teoretice privind rolul colesterolului în dezvoltarea embrionului, studiile la animale nu au sugerat un potențial embriotoxic și teratogen al fluvastatin.”

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- obiectivul sesizării a fost armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.

- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a discuției științifice în cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Lescol și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

CHMP a concluzionat că următoarele indicații sunt confirmate de datele disponibile prezentate de DAPP:

- Tratamentul hipercolesterolemiei primare sau dislipidemiei mixte, ca adjuvant la regimul alimentar, când răspunsul la regimul alimentar și alte tratamente non-farmacologice (de exemplu, activitate fizică, scădere în greutate) este insuficient.
- Profilaxia secundară a evenimentelor cardiace majore la adulți cu boală cardiacă coronariană în urma intervențiilor coronariene percutanate (vezi pct. 5.1).

CHMP a fost de părere că datele prezentate de DAPP cu rolul de a corobora indicația „*Lescol/Lescol XL este indicat pentru a încetini progresia aterosclerozei coronariene la adulți cu hipercolesterolemie primară și boală cardiacă coronariană*” nu sunt clinic semnificative și prin urmare nu a putut fi stabilit un raport risc/beneficiu pozitiv.

Indicația pediatrică nu a fost acordată în timpul evaluării datelor pediatrice prin intermediul procedurii de cooperare UE. Întrucât nu au fost prezentate date noi în timpul acestei sesizări cu scop de armonizare, CHMP a confirmat că o indicație pediatrică nu a putut fi acordată în cadrul acestei sesizări de armonizare în temeiul articolului 30. Cu toate acestea, au fost incluse formulări adecvate pentru populația pediatrică în secțiunile convenite în timpul procedurii de cooperare UE: punctele 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

Întrucât datele disponibile sugerează că nu există un motiv de îngrijorare serios legat de siguranță pentru Lescol în comparație cu placebo, pentru toate categoriile de funcții renale, CHMP a fost de acord ca doze > 40 mg în insuficiența renală severă să nu fie contraindicate, dar că ar fi necesar să se inițieze utilizarea acestor doze ridicate cu prudență. În ceea ce privește punctul 5.3 Date preclinice de siguranță, propunerea DAPP a fost modificată și considerată acceptabilă de către CHMP.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 20 mg capsule

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 40 mg capsule

Lescol XL și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: fluvastatină (sub formă de fluvastatină sodică)

O capsulă Lescol conține fluvastatină sodică 21,06 mg, echivalent cu fluvastatină 20 mg sau fluvastatină sodică 42,12 mg, echivalent cu fluvastatină 40 mg.

Un comprimat cu eliberare prelungită Lescol XL conține fluvastatină sodică 84,24 mg, echivalent cu fluvastatină 80 mg.

Excipienți

[Se va completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă

Comprimat cu eliberare prelungită

[Se va completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dislipidemie

Tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, atunci când răspunsul la regim și alte tratamente nefarmaceutice (de exemplu, exerciții fizice, scădere în greutate) este inadecvat.

Prevenirea secundară a bolii cardiace coronariene

Prevenirea secundară a evenimentelor cardiace adverse majore la adulți cu boală cardiacă coronariană, după intervenții coronariene percutanate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Dislipidemie

Înainte de începerea tratamentului cu Lescol/Lescol XL, pacienții trebuie să treacă la regimul standard de reducere a colesterolului, care trebuie continuat și în timpul tratamentului.

Dozele de inițiere și întreținere trebuie individualizate în funcție de valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-C și de obiectivul țintă al tratamentului.

Intervalul în care cuprinse dozele recomandate este de la 20 până la 80 mg pe zi. La pacienții care necesită reducerea valorilor LDL-C până la valoarea țintă de < 25%, poate fi utilizată o doză de 20 mg, sub forma unei capsule, administrată seara. La pacienții care necesită reducerea valorilor LDL-C până la valoarea țintă de ≥ 25%, doza inițială recomandată este 40 mg, sub forma unei capsule,

administrată seara. Doza poate fi crescută treptat până la 80 mg zilnic, administrată sub forma unei doze unice (un comprimat Lescol XL) la orice oră din zi sau sub forma unei capsule de 40 mg administrată de două ori pe zi (o capsulă dimineața și o capsulă seara).

Efectul maxim de reducere a lipidemiei cu doza administrată este atins în decurs de 4 săptămâni. Ajustările dozei trebuie efectuate la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Prevenirea secundară a bolii cardiace coronariene

La pacienții cu boală cardiacă coronariană, după intervenții coronariene percutanate, doza zilnică adecvată este de 80 mg.

Lescol este eficace când este administrat în monoterapie. Când Lescol este utilizat în asociere cu colestiramină sau alte rășini, acesta trebuie administrat la cel puțin 4 ore de la administrarea rășinii, pentru a evita interacțiunea semnificativă cauzată de legarea medicamentului de rășină. În cazurile în care administrarea concomitentă a unui fibrat sau a niacinei este necesară, trebuie avute în vedere beneficiul și riscul tratamentului concomitent (pentru utilizarea fibraților sau niacinei, vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Înainte de începerea tratamentului cu Lescol/Lescol XL la copii și adolescenți cu vârsta de 9 ani și peste, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, pacientul trebuie să treacă la regimul standard de reducere a colesterolului, care trebuie continuat și în timpul tratamentului.

Doza inițială recomandată este de o capsulă Lescol 20 mg. Ajustările dozei trebuie efectuate la intervale de 6 săptămâni. Dozele trebuie individualizate în funcție de valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-C și de obiectivul țintă al tratamentului. Doza zilnică maximă administrată este de 80 mg, fie sub formă de Lescol 40 mg capsule de două ori pe zi, fie sub formă de un comprimat Lescol 80 mg, o dată pe zi.

Utilizarea fluvastatinei în asociere cu acid nicotinic, colestiramină sau fibrați nu a fost investigată la copii și adolescenți.

Lescol/Lescol XL a fost studiat numai la copii cu vârsta de 9 și peste, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.

Insuficiență renală

Lescol/Lescol XL este eliminat prin ficat, mai puțin de 6% din doza administrată fiind excretată prin urină. Farmacocinetica fluvastatinei rămâne nemodificată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Ca urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la acești pacienți; totuși, din cauza experienței limitate cu doze > 40 mg pe zi în cazul insuficienței renale severe ($Cl_{Cr} < 0,5$ ml/sec sau 30 ml/min), inițierea tratamentului cu aceste doze trebuie efectuată cu precauție.

Insuficiență hepatică

Lescol/Lescol XL este contraindicat la pacienți cu boală hepatică activă sau la cei care prezintă creșteri persistente sau inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la această grupă specială de pacienți.

Mod de administrare

Lescol capsule și Lescol XL comprimate pot fi administrate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Lescol/Lescol XL este contraindicat

- la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la fluvastatină sau la oricare dintre excipienți.
- la pacienții cu boli hepatice active sau la cei care prezintă creșteri persistente sau inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).
- în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

Ca și în cazul altor medicamente cu efect de reducere a lipidemiei, la toți pacienții se recomandă evaluarea funcției hepatice înainte de începerea tratamentului, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului sau după creșterea dozelor și, ulterior, periodic. Dacă creșterea aspartat aminotransferazei sau alanin aminotransferazei depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale și această creștere este persistentă, terapia trebuie întreruptă. În cazuri foarte rare, s-a observat apariția hepatitei, relaționată posibil cu administrarea medicamentului, care s-a remis după întreruperea tratamentului.

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează Lescol/Lescol XL la pacienți cu antecedente de boli hepatice sau consum exagerat de alcool etilic.

Mușchi scheletici

S-a raportat rar miopatie la administrarea de fluvastatină. Foarte rar, s-au raportat miozită și rabdomioliză. La pacienții cu mialgii difuze inexplicabile, sensibilitate sau slăbiciune musculară și/sau creștere marcată a valorilor concentrațiilor plasmatice ale creatinkinazei (CK), trebuie luată în considerare apariția miopatiei, miozitei sau rabdomiolizei. Ca urmare, pacienții trebuie avetizați să raporteze prompt dacă prezintă dureri musculare inexplicabile, sensibilitate sau slăbiciune musculară, mai ales dacă acestea sunt însoțite de stare generală de rău sau febră.

Măsurarea concentrațiilor plasmatice ale creatinkinazei

În prezent, la pacienții asimptomatici cărora li se administrează statine nu există dovezi care să ateste necesitatea monitorizării de rutină a concentrațiilor plasmatice totale ale CK sau a valorilor serice ale altor enzime caracteristice mușchilor. Dacă CK trebuie măsurată, măsurătoarea nu trebuie efectuată după exerciții fizice solicitante sau în prezența oricărei cauze alternative plauzibile pentru creșterea CK, acest lucru făcând dificilă interpretarea rezultatelor.

Înainte de tratament

Ca și în cazul altor statine, medicii trebuie să recomande cu precauție fluvastatină la pacienți care prezintă factori predispozanți pentru rabdomioliză și complicațiile acesteia. Concentrațiile plasmatice ale creatinkinazei trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu fluvastatină în următoarele situații:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară determinată de administrarea unei statine sau a fibraților.
- abuz de alcool etilic.
- la vârstnici (cu vârsta > 70 ani), trebuie luată în considerare necesitatea unei astfel de măsurători, în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză.

În astfel de situații, trebuie avut în vedere riscul tratamentului, în raport cu beneficiul posibil, fiind recomandată monitorizarea clinică. În cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt crescute semnificativ comparativ cu valoarea inițială (> 5x LSVN), valorile trebuie remăsurate în decursul următoarelor 5 până la 7 zile, pentru a confirma rezultatele. În cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt în continuare semnificativ crescute comparativ cu valoarea inițială (> 5x LSVN), tratamentul nu trebuie început.

În timpul tratamentului

Dacă la pacienții cărora li se administrează fluvastatină apar simptome musculare, cum sunt dureri, slăbiciune sau crampe, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă se descoperă că aceste concentrații plasmatice sunt semnificativ crescute ($> 5 \times \text{LSVN}$).

Dacă simptomele musculare sunt severe și cauzează disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt $\leq 5 \times \text{LSVN}$, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Dacă simptomele dispar, iar concentrațiile plasmatice ale CK revin la normal, poate fi avută în vedere reintroducerea fluvastatinei sau a altei statine, la cea mai mică doză și sub monitorizare atentă.

Riscul apariției miopatiei a fost raportat la pacienți cărora li se administrează medicamente imunosupresoare (incluzând ciclosporină), fibrați, acid nicotinic sau eritromicină, împreună cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri izolate de miopatie în cazul administrării concomitente de fluvastatină cu ciclosporină și fluvastatină cu colchicine. Lescol/Lescol XL trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent astfel de medicamente (vezi pct. 4.5).

Boală pulmonară interstițială

S-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la administrarea unora dintre statine, mai ales în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.8). Caracteristicile acestora pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, pierdere în greutate și febră). Dacă la un pacient se stabilește diagnosticul prezumtiv de boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

La pacienții cu vârstă < 18 ani, nu au fost studiate eficacitatea și siguranța tratamentului pe perioade mai mari de doi ani. Nu sunt disponibile date privind maturizarea fizică, intelectuală și sexuală pe o perioadă prelungită de tratament. Nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a terapiei cu Lescol/Lescol XL în copilărie cu privire la reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă. (vezi pct. 5.1).

Fluvastatina a fost investigată numai la copiii cu vârsta de 9 ani și peste, cu hipercolesterolemie heterozigotă familială (pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1). În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 9 ani și 12 ani, deoarece experiența este foarte limitată la această grupă de vârstă, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile potențiale înainte de începerea tratamentului.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Nu sunt disponibile date pentru utilizarea fluvastatinei la pacienți cu afecțiunea foarte rară de hipercolesterolemie familială homozigotă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fibrați și niacină

Administrarea concomitentă de fluvastatină cu bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat sau niacină (acid nicotinic) nu are niciun efect clinic relevant asupra biodisponibilității fluvastatinei sau asupra altor medicamente cu efect de reducere a lipidemiei. Deoarece s-a observat un risc crescut de miopatie și/sau rhabdmioliză la pacienții cărora li se administrează inhibitori de HMG-CoA reductază împreună cu oricare dintre aceste substanțe, beneficiul și riscul tratamentului concomitent trebuie evaluate cu atenție și aceste asocieri trebuie utilizate numai cu precauție (vezi pct. 4.4).

Colchicine

S-a raportat miotoxicitate, incluzând durere și slăbiciune musculară și rabdomioliză, în cazuri izolate, la administrarea concomitentă cu colchicine. Beneficiul și riscul tratamentului concomitent trebuie evaluate cu atenție, iar aceste asocieri trebuie utilizate numai cu precauție (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Studiile efectuate la pacienții cu transplant renal indică faptul că biodisponibilitatea fluvastatinei (până la 40 mg pe zi) nu crește până la un nivel clinic semnificativ la pacienții la care se administrează scheme terapeutice stabilite care conțin ciclosporină. Rezultatele unui alt studiu în care Lescol XL comprimate (fluvastatină 80 mg) a fost administrat la pacienții cu transplant renal la care se administrează scheme terapeutice stabilite care conțin ciclosporină au arătat că expunerea la fluvastatină (ASC) și concentrația maximă (C_{max}) s-au dublat, comparativ cu datele din literatura de specialitate obținute la subiecți sănătoși. Deși aceste creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de fluvastatină nu au fost clinic semnificative, această asocieră trebuie administrată cu precauție. Dozele de inițiere și de întreținere trebuie să fie cât mai mici posibil, în cazul administrării în asocieră cu ciclosporină.

Atât Lescol capsule (fluvastatină 40 mg), cât și Lescol XL comprimate (fluvastatină 80 mg) nu au niciun efect asupra biodisponibilității ciclosporinei, atunci când sunt administrate concomitent cu aceasta.

Warfarină și alte derivate cumarinice

La voluntarii sănătoși, utilizarea de fluvastatină și warfarină (doză unică) nu a influențat în mod negativ concentrațiile plasmatice ale warfarinei și timpii de protrombină, comparativ cu administrarea de warfarină în monoterapie.

Totuși, au fost raportate foarte rar cazuri izolate de sângerări și/sau creștere a timpilor de protrombină la pacienți tratați cu fluvastatină cărora li s-au administrat concomitent warfarină sau alte derivate cumarinice. La pacienți cărora li se administrează warfarină sau alte derivate cumarinice, se recomandă ca timpii de protrombină să fie monitorizați atunci când tratamentul cu fluvastatină este început, întrerupt sau când se efectuează modificări ale dozei.

Rifampicină

Administrarea fluvastatinei la voluntari sănătoși tratați în prealabil cu rifampicină (rifampină) a determinat reducerea biodisponibilității fluvastatinei cu aproximativ 50%. Deși, în prezent, nu există dovezi clinice care să ateste că eficacitatea fluvastatinei asupra reducerii lipidemiei este modificată, la pacienții cărora li se administrează terapie de lungă durată cu rifampicină (de exemplu, tratamentul tuberculozei) poate fi necesară ajustarea adecvată a dozei de fluvastatină, pentru a asigura reducerea satisfăcătoare a lipidemiei.

Medicamente antidiabetice cu administrare orală

La pacienții cărora li se administrează sulfoniluree orale [glibenclamidă (gliburidă), tolbutamidă] pentru tratamentul diabetului zaharat non-insulinodependent (tip 2) (DZNID), adăugarea fluvastatinei nu determină modificări clinic semnificative ale controlului glicemiei. La pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent tratați cu glibenclamidă (n=32), administrarea de fluvastatină (40 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile) a crescut valorile medii ale C_{max} , ASC, și $t_{1/2}$ ale glibenclamidei cu aproximativ 50%, 69%, respectiv 121%. Glibenclamida (5 până la 20 mg zilnic) a crescut C_{max} medie și ASC ale fluvastatinei cu 44%, respectiv 51%. În cadrul acest studiu, nu au existat modificări ale glicemiei, concentrațiilor plasmatice ale insulinei și C-peptidei. Totuși, pacienții cărora li se administrează concomitent glibenclamidă (gliburidă) și fluvastatină trebuie să fie monitorizați adecvat în continuare, atunci când doza de fluvastatină este mărită până la 80 mg pe zi.

Chelatori ai acidului biliar

Fluvastatina trebuie administrată cu cel puțin 4 ore după administrarea rășinii (de exemplu colestiramină), pentru a evita interacțiunea semnificativă cauzată de legarea medicamentului de rășină.

Fluconazol

Administrarea fluvastatinei la voluntari sănătoși tratați în prealabil cu fluconazol (inhibitor CYP 2C9) a determinat o creștere a expunerii și concentrației maxime a fluvastatinei cu aproximativ 84%, respectiv 44%. Deși nu au existat dovezi clinice conform cărora profilul de siguranță al fluvastatinei a fost modificat la pacienții tratați în prealabil cu fluconazol timp de 4 zile, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a fluvastatinei cu fluconazol.

Antagoniști ai receptorilor histaminici H_2 și inhibitori ai pompei de protoni

Administrarea concomitentă de fluvastatină cu cimetidină, ranitidină sau omeprazol duce la o creștere a biodisponibilității fluvastatinei, care, totuși, nu are relevanță clinică.

Fenitoină

Modificările generale ale farmacocineticii fenitoiniei în timpul administrării concomitente cu fluvastatina sunt relativ mici și clinic nesemnificative. Astfel, în timpul administrării concomitente cu fluvastatină, este suficientă monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale fenitoiniei.

Medicamente cardiovasculare

Nu au loc interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative atunci când fluvastatina este administrată concomitent cu propranolol, digoxină, losartan sau amlodipină. Pe baza datelor farmacocinetice, nu sunt necesare monitorizare sau ajustări ale dozelor, atunci când fluvastatina este administrată concomitent cu aceste medicamente.

Itraconazol și eritromicină

Administrarea concomitentă de fluvastatină cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4, itraconazol și eritromicină, are efecte minime asupra biodisponibilității fluvastatinei. Dată fiind implicarea minimă a acestei enzime în metabolizarea fluvastatinei, se anticipează că este improbabil ca alți inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ciclosporină) să influențeze biodisponibilitatea fluvastatinei.

Suc de grepfrut

Pe baza lipsei interacțiunii fluvastatinei cu alte substraturi CYP3A4, nu se așteaptă ca fluvastatina să interacționeze cu sucul de grepfrut.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date insuficiente privind utilizarea fluvastatinei în timpul sarcinii.

Deoarece inhibitorii HMG-CoA reductazei reduc sinteza colesterolului și, posibil, a altor substanțe active biologic derivate din colesterol, aceștia pot avea efecte nocive asupra fătului când sunt administrați la gravide. Ca urmare, Lescol/Lescol XL este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Lescol/Lescol XL, acesta trebuie întrerupt.

Alăptarea

Pe baza datelor preclinice, se așteaptă ca fluvastatina să fie excretată în laptele matern. Nu există informații suficiente privind efectele fluvastatinei asupra nou-născuților/sugarilor.

Lescol/Lescol XL este contraindicat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt simptome gastro-intestinale ușoare, insomnie și cefalee.

Reacțiile adverse (Tabelul 1) sunt clasificate în funcție de frecvență, în primul rând cele mai frecvente, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1,000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând raportări izolate. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Table 1 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare:	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare:	Reacție anafilactică
Tulburări psihice	
Frecvente:	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Foarte rare:	Parestezie, disestezie, hipoestezie, cunoscută și ca fiind asociată cu tulburări de hiperlipidemie preexistente
Tulburări vasculare	
Foarte rare:	Vasculită
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Dispepsie, durere abdominală, greață
Foarte rare:	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare:	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt erupții cutanate tranzitorii, urticarie
Foarte rare:	Alte reacții cutanate (de exemplu, eczemă, dermatită, exantem bulos), edem facial, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Rare:	Mialgie, slăbiciune musculară, miopatie
Foarte rare:	Rabdomioliză, miozită, reacții similare cu cele din lupusul eritematos

S-au raportat următoarele evenimente adverse la administrarea unora dintre statine:

- Tulburări ale somnului, incluzând insomnie și coșmaruri
- Pierdere a memoriei
- Disfuncție sexuală
- Depresie
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Profilul de siguranță al fluvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, evaluat la 114 pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 până la 17 ani, tratați în cadrul a două

studii clinice deschise, fără comparator, a fost similar celui observat la adulți. În ambele studii clinice, nu s-a observat niciun efect asupra creșterii și maturizării sexuale. Capacitatea studiilor de a detecta orice efect al tratamentului în această zonă a fost, totuși, redusă.

Date de laborator

Anomaliile biochimice ale funcției hepatice au fost asociate cu inhibitorii de HMG-CoA reductază și alte medicamente cu efect de reducere a lipidemiei. Pe baza analizelor globale ale studiilor clinice, creșteri confirmate ale valorilor serice ale alanin- aminotransferazei sau aspartat- aminotransferazei, de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, au apărut la 0,2% dintre pacienții tratați cu Lescol capsule 20 mg pe zi, la 1,5% până la 1,8% dintre cei tratați cu Lescol capsule 40 mg pe zi, la 1,9% dintre cei la care s-a administrat Lescol XL comprimate 80 mg pe zi și la 2,7% până la 4,9% dintre cei care utilizau Lescol capsule 40 mg de două ori pe zi. Majoritatea pacienților care prezintă aceste valori biochimice anormale a fost asimptomatică. Creșteri marcate ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK, de peste 5x LSVN, au apărut la un număr foarte mic de pacienți (0,3 până la 1,0%).

4.9 Supradozaj

Până în prezent, experiența privind supradozajul cu fluvastatină este limitată. Nu este disponibil tratament specific pentru supradozajul cu Lescol/Lescol XL. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale, după cum este necesar. Trebuie monitorizate testele funcției hepatice și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA04

Fluvastatina, un medicament obținut prin sinteză, cu efect de reducere a colesterolemiei, este un inhibitor competitiv al HMG-CoA reductazei, care realizează conversia HMG-CoA la mevalonat, un precursor al sterolilor, incluzând colesterolul. Fluvastatina își exercită efectul principal mai ales la nivelul ficatului și este, în principal, un racemat al celor doi eritro-enantiomeri, dintre care numai unul are acțiune farmacologică. Inhibarea biosintezei colesterolului reduce colesterolul din celulele hepatice, ceea ce stimulează sinteza de receptori pentru LDL și, ca urmare, determină intensificarea captării de particule LDL. Rezultatul final al acestor mecanisme este o reducere a concentrației plasmatice de colesterol.

Lescol/Lescol XL reduce valorile concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL-C, Apo B și trigliceridelor și crește concentrația plasmatică a HDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă.

În cadrul a 12 studii controlate placebo, efectuate la pacienți cu hiperlipoproteinemie tip IIa sau IIb, la 1621 pacienți a fost administrat Lescol în monoterapie, la doze zilnice de 20 mg, 40 mg și 80 mg (40 mg de două ori pe zi), timp de cel puțin 6 săptămâni. În analiza efectuată în săptămâna 24, s-a dovedit că administrarea dozelor zilnice de 20 mg, 40 mg și 80 mg a determinat reduceri dependente de doză a valorilor concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL-C, Apo B și trigliceridor și a crescut concentrația plasmatică a HDL-C (vezi Tabelul 2).

Lescol XL a fost administrat la peste 800 pacienți în trei studii pivot, cu durată de 24 săptămâni de tratament activ și comparat cu Lescol 40 mg, administrat o dată sau de două ori pe zi. Administrat în doză unică zilnică de 80 mg, Lescol XL a redus semnificativ valorile concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL-C, trigliceridor (TG) și Apo B (vezi Tabelul 2).

Răspunsul terapeutic este bine stabilit în decurs de două săptămâni, iar răspunsul maxim este atins în decurs de patru săptămâni. După patru săptămâni de terapie, o reducere mediană a valorilor concentrațiilor plasmatice ale LDL-C a fost de 38%, iar în săptămâna 24 (final) reducerea mediană a valorilor concentrațiilor plasmatice ale de LDL-C a fost de 35%. S-au observat, de asemenea, creșteri semnificative ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale HDL-C.

Tabelul 2 Modificare mediană procentuală a parametrilor lipidici, de la valoarea inițială până în săptămâna 24
Studii controlate placebo (Lescol) și studii controlate activ (Lescol XL)

	Colesterol- Total		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Toți pacienții										
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 de două ori pe zi 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
Valoarea inițială a 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 de două ori pe zi 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 Date pentru Lescol din 12 studii controlate placebo

² Date pentru Lescol XL 80 mg comprimate din trei studii controlate, cu durata de 24 săptămâni

În cadrul Studiului privind lipoproteinele și ateroscleroza coronariană (LCAS), efectul fluvastatinei asupra aterosclerozei coronariene a fost evaluat prin angiografie coronariană cantitativă la pacienți bărbați și femei (cu vârsta cuprinsă între 35 și 75 de ani) cu afecțiuni ale arterei coronariene și valori inițiale ale LDL-C de 3,0 până la 4,9 mmol/l (115 până la 190 mg/dl). În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat clinic, la 429 pacienți s-a administrat fie fluvastatină 40 mg pe zi, fie placebo. Angiogramele coronariene cantitative au fost evaluate la momentul inițial și după 2,5 ani de tratament și au fost evaluabile la 340 din 429 pacienți. Tratamentul cu fluvastatină a încetinit progresia leziunilor de ateroscleroză coronariană cu 0,072 mm (interval de încredere 95% pentru diferența de tratament de la -0,1222 la -0,022 mm) în decurs de 2,5 ani, conform măsurătorii modificării diametrului minim al lumenului (fluvastatină -0,028 mm comparativ cu placebo -0,100 mm). Nu s-a demonstrat nicio corelație directă între descoperirile angiografice și riscul de evenimente cardiovasculare.

În Studiul pentru prevenire și intervenție Lescol (LIPS), efectul fluvastatinei asupra evenimentelor cardiace adverse majore (ECAM; adică deces din cauze cardiace, infarct miocardic non-letal și revascularizare coronariană) a fost evaluat la pacienți cu boală cardiacă coronariană la care s-au efectuat anterior intervenții coronariene percutanate reușite. Studiul a inclus pacienți bărbați și femei (cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 ani), valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total variind de la 3,5 până la 7,0 mmol/l (135 până la 270 mg/dl).

În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat clinic, fluvastatina (n=844), administrată în doză de 80 mg zilnic, în decurs de 4 ani, a redus semnificativ riscul primelor ECAM cu 22% (p=0,013), comparativ cu placebo (n=833). Criteriul final de evaluare principal cu privire la ECAM a fost atins la 21,4% dintre pacienții tratați cu fluvastatină, comparativ cu 26,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (diferență risc absolut: 5,2%; ÎI 95%: 1,1 până la 9,3). Aceste efecte benefice au fost cu adevărat remarcabile la pacienții cu diabet zaharat și pacienții cu boală multivasculară.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Au fost evaluate eficacitatea și siguranța Lescol și Lescol XL la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă în cadrul a 2 studii deschise, necontrolate clinic, cu durată de 2 ani. 114 pacienți (66 băieți și 48 fete) au fost tratați cu fluvastatină administrată fie sub formă de Lescol capsule (20 mg pe zi până la 40 mg de două ori pe zi), fie Lescol XL 80 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, utilizând schema terapeutică de stabilire treptată a dozelor în funcție de răspunsul LDL-C.

Primul studiu a inclus 29 băieți, cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 ani, cu o valoare a LDL-C > a 90-a percentilă pentru vârstă și un părinte cu hipercolesterolemie primară și cu antecedente fie de boală cardiacă ischemică precoce, fie de xantom localizat la tendoane. Valoarea inițială medie a LDL-C a fost de 226 mg/dl, echivalent cu 5,8 mmol/l (interval: 137-354 mg/dl, echivalent cu 3,6-9,2 mmol/l). Toți pacienții au început tratamentul cu Lescol capsule, 20 mg zilnic, cu ajustări ale dozei la intervale de 6 săptămâni, până la 40 mg zilnic, apoi 80 mg zilnic (40 mg de două ori pe zi), pentru atinge o valoare-țintă a LDL-C de 96,7 până la 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l până la 3,2 mmol/l).

Al doilea studiu a inclus 85 pacienți băieți și fete, cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, cu o valoare a LDL-C > 190 mg/dl (echivalent cu 4,9 mmol/l) sau o valoare a LDL-C > 160 mg/dl (echivalent cu 4,1 mmol/l) și unul sau mai mulți factori de risc pentru boală cardiacă coronariană sau o valoare a LDL-C > 160 mg/dl (echivalent cu 4,1 mmol/l) și un defect demonstrat la nivelul receptorilor LDL. Valoarea inițială medie a LDL-C a fost de 225 mg/dl, echivalent cu 5,8 mmol/l (interval: 148-343 mg/dl, echivalent cu 3,8-8,9 mmol/l). Toți pacienții au început tratamentul cu Lescol capsule, 20 mg zilnic, cu ajustări ale dozei la intervale de 6 săptămâni, până la 40 mg zilnic, apoi 80 mg zilnic (Lescol 80 mg XL comprimate) pentru atinge o valoare-țintă a LDL-C de < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 dintre pacienți au fost puberi (12-14 ani) sau postpuberi (14-16 ani) (n=69, evaluat pentru eficacitate).

În primul studiu (la băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 ani), Lescol administrat în doze zilnice de 20 până la 80 mg a redus concentrațiile plasmatice ale colesterolului total și LDL-C cu 21%, respectiv 27%. Valoarea inițială medie a LDL-C a fost de 161 mg/dl, echivalent cu 4,2 mmol/l (interval: 74-336 mg/dl, echivalent cu 1,9-8,7 mmol/l). În al doilea studiu (la băieți și fete puberi sau postpuberi), Lescol administrat în doze zilnice de 20 până la 80 mg a redus concentrațiile plasmatice ale colesterolului total și LDL-C cu 22%, respectiv 28%. Valoarea medie atinsă a LDL-C a fost de 159 mg/dl, echivalent cu 4,1 mmol/l (interval: 90-295 mg/dl, echivalent cu 2,3-7,6 mmol/l).

La majoritatea pacienților din ambele studii (la 83% din primul studiu și la 89% din al doilea studiu) le-a fost mărită treptat doza, până la doza maximă zilnică de 80 mg. Din punct de vedere al criteriilor de evaluare finale ale studiilor, 26 până la 30% dintre pacienți din ambele studii au atins valoarea-țintă a LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La voluntari, după administrare orală a unei soluții, în condiții de repaus alimentar, fluvastatina este absorbită rapid și complet (98%). După administrarea orală a Lescol XL, și în comparație cu administrarea de Lescol sub formă de capsule, viteza de absorbție a fluvastatinei este cu aproximativ 60% mai mică, în timp ce timpul mediu în care fluvastatina a rămas la nivelul tractului gastro-intestinal a crescut cu aproximativ 4 ore. În prezența alimentelor, substanța este absorbită cu o viteză mică.

Distribuție

Fluvastatina își exercită efectul principal la nivelul ficatului. De asemenea, fluvastatina este metabolizată în principal la nivel hepatic. Biodisponibilitatea absolută, dedusă din concentrația sanguină sistemică, este de 24%. Volumul aparent de distribuție (V_z/f) al medicamentului este de 330 litri. Peste 98% din cantitatea circulantă de medicament este legată de proteinele plasmatice, iar această legare nu este influențată nici de concentrația plasmatică a fluvastatinei, nici de warfarină, acid salicilic sau gliburidă.

Biotransformare

Fluvastatina este metabolizată, în principal, în ficat. Compușii principali din sângele circulant sunt fluvastatina și metabolitul său, farmacologic inactiv, acid N-deizopropil propionic. Metaboliții hidroxilați au activitate farmacologică, dar nu circulă sistemic. Pentru biotransformarea fluvastatinei există căi multiple, alternative față de cea a citocromului P450 (CYP450) și, astfel, metabolizarea fluvastatinei este relativ neinfluențată de inhibarea CYP450.

Fluvastatina a inhibat numai metabolizarea substanțelor prin intermediul CYP2C9. Ca urmare, în ciuda potențialului existent de interacțiune competitivă între fluvastatină și substanțele care sunt substraturi CYP2C9, cum sunt diclofenac, fenitoină, tolbutamidă și warfarină, datele clinice indică faptul că această interacțiune este improbabilă.

Eliminare

Dupa administrarea de fluvastatină marcată cu ^3H la voluntari sănătoși, excreția de substanță marcată radioactiv este de aproximativ 6% în urină și de 93% în materiile fecale, numai 2% din substanța marcată radioactiv excretată fiind reprezentată de fluvastatină. La om, clearance-ul plasmatic (Cl/f) al fluvastatinei este evaluat la $1,8 \pm 0,8$ l/minut. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru nu oferă nicio dovadă de acumulare a fluvastatinei, după administrarea unei doze zilnice de 80 mg. După administrarea orală a 40 mg Lescol, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fluvastatinei este de $2,3 \pm 0,9$ ore.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Concentrațiile plasmatice de fluvastatină nu variază în funcție de vârstă sau sex în populația generală. Totuși, s-a observat un răspuns pronunțat la tratament la femei și vârstnici. Deoarece fluvastatina este eliminată în cea mai mare parte pe cale biliară și este supusă unei metabolizări pre-sistemice în proporție semnificativă, există posibilitatea acumulării la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale, incluzând studiile farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu au indicat alte riscuri pentru pacient decât cele anticipate din cauza mecanismului farmacologic de acțiune. A fost identificată o varietate de modificări în studiile de toxicitate, care sunt comune inhibitorilor reductazei HMG-CoA. Pe baza observațiilor clinice, sunt deja recomandate teste ale funcției hepatice (vezi pct. 4.4). Toxicitatea ulterioară observată la animale nu a fost relevantă pentru utilizare la om sau a apărut la niveluri de expunere care au depășit suficient de mult expunerea maximă la om, indicând o relevanță redusă pentru utilizarea clinică. În ciuda considerentelor teoretice privind rolul colesterolului în dezvoltarea embrionară, studiile la animale nu au sugerat un potențial embriotoxic și teratogen al fluvastatinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[Se va completa la nivel național.]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

[Se va completa la nivel național.]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[Se va completa la nivel național.]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[Se va completa la nivel național.]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa 1 - Se va completa la nivel național.]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[Se va completa la nivel național.]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[Se va completa la nivel național.]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 20 mg capsule

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 40 mg capsule

Lescol XL și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate cu eliberare prelungită

[Vezi Anexa 1 - Se va completa la nivel național.]

Fluvastatină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține fluvastatină 20 mg.

Fiecare capsulă conține fluvastatină 40 mg.

Fiecare comprimat fluvastatină 80 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Se va completa la nivel național.]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Se va completa la nivel național.]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

[Se va completa la nivel național.]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Se va completa la nivel național.]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa 1 - Se va completa la nivel național.]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

[Se va completa la nivel național.]

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[Se va completa la nivel național.]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Se va completa la nivel național.]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ
--

Blistere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 20 mg capsule

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 40 mg capsule

Lescol XL și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fluvastatină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

[Vezi Anexa 1 - Se va completa la nivel național.]

3. DATA DE EXPIRARE

[Se va completa la nivel național.]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[Vezi Anexa 1 - Se va completa la nivel național.]

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 20 mg capsule
Lescol și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 40 mg capsule
Lescol XL și denumirile comerciale asociate (vezi Anexa I) 80 mg comprimate cu eliberare prelungită

[Vezi Anexa 1 - Se va completa la nivel național.]

Fluvastatină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți

1. Ce este Lescol/Lescol XL și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Lescol/Lescol XL
3. Cum să luați Lescol/Lescol XL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lescol/Lescol XL
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE LESCOL/LESCOL XL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Lescol/Lescol XL conține substanța activă fluvastatină sodică, care aparține unei grupe de medicamente cunoscute sub denumirea de statine, medicamente care reduc concentrația de lipide. Acestea reduc concentrația de grăsimi (lipide) din sângele dumneavoastră. Aceste medicamente sunt utilizate la pacienți ale căror afecțiuni nu pot fi controlate numai prin dietă și exerciții fizice.

- Lescol/Lescol XL este un medicament utilizat **pentru tratamentul concentrațiilor crescute de grăsimi din sânge la adulți**, mai ales pentru reducerea colesterolului total și a așa-numitului colesterol „nociv” sau colesterol LDL, care este asociat cu un risc crescut de boli ale inimii și accident vascular cerebral (AVC)
 - la pacienți adulți cu concentrații mari de colesterol în sânge
 - la pacienți adulți cu concentrații mari de colesterol și trigliceride (un alt tip de grăsimi din sânge) în sânge.
- De asemenea, medicul dumneavoastră poate recomanda Lescol/Lescol XL pentru prevenirea evenimentelor cardiace grave ulterioare (de exemplu, infarct miocardic), la pacienții la care s-a efectuat deja o cateterizare cardiacă, cu intervenție asupra vaselor de sânge de la nivelul inimii.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI LESCOL/LESCOL XL

Urmați cu atenție toate recomandările medicului dumneavoastră. Acestea pot fi diferite de informațiile conținute în acest prospect.

Citiți următoarele explicații înainte de a lua Lescol/Lescol XL.

Nu luați Lescol/Lescol XL

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fluvastatină sau la oricare dintre celelalte componente ale Lescol/Lescol XL prezentate la pct. 6 al acestui prospect.
- dacă aveți o boală a ficatului activă sau prezentați valori serice mari, persistente, inexplicabile, ale anumitor enzime ale ficatului (transaminaze hepatice).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi „Sarcina și alăptarea”).

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Lescol/Lescol XL și spuneți medicului dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Lescol/Lescol XL

- dacă ați avut o boală a ficatului. În mod normal, vi se vor efectua teste ale funcțiilor ficatului înainte să începeți tratamentul cu Lescol/Lescol XL, atunci când vi se mărește doza și la intervale diferite de timp pe durata tratamentului, pentru a se verifica apariția reacțiilor adverse.
- dacă aveți o boală a rinichilor.
- dacă aveți o boală a glandei tiroide (hipotiroidism).
- dacă aveți istoric medical de boli ale mușchilor atât dumneavoastră, cât și în familia dumneavoastră.
- dacă ați avut probleme musculare atunci când ați luat alt medicament cu efect de reducere a concentrației lipidelor.
- dacă, în mod normal, consumați cantități mari de alcool.

Verificați împreună cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Lescol/Lescol XL:

- dacă aveți insuficiență respiratorie severă

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, **spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua** Lescol/Lescol XL. Medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea de analize de sânge înainte de a vă recomanda tratamentul cu Lescol/Lescol XL.

Lescol/Lescol XL și persoanele cu vârsta peste 70 de ani

Dacă aveți peste 70 ani, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să verifice dacă prezentați factori de risc pentru boli musculare. Este posibil să aveți nevoie de analize de sânge specifice.

Lescol/Lescol XL și copiii/adolescenții

Lescol/Lescol XL nu a fost studiat și nu este indicat pentru administrare la copii cu vârsta sub 9 ani. Pentru informații privind dozele utilizate la copii cu vârsta peste 9 ani și adolescenți, vezi pct. 3.

Nu există experiență privind utilizarea Lescol în asociere cu acid nicotinic, colestiramină sau fibrati la copii și adolescenți.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Lescol/Lescol XL poate fi luat singur sau împreună cu alte medicamente cu efect de reducere a colesterolului recomandate de către medicul dumneavoastră.

După ce luați o rășină (de exemplu, colestiramină-utilizată în principal pentru tratamentul concentrațiilor mari de colesterol din sânge) așteptați cel puțin 4 ore înainte de a lua Lescol/Lescol XL.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

- Ciclosporină (medicament utilizat pentru supresia sistemului imunitar).
- Fibrati (de exemplu, gemfibrozil), acid nicotinic sau chelatori ai acizilor biliari (medicamente utilizate pentru a reduce concentrațiile de colesterol nociv).
- Fluconazol (un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice).

- Rifampicină (un antibiotic).
- Fenitoină (un medicament utilizat pentru tratamentul epilepsiei).
- Anticoagulante orale, cum este warfarina (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui).
- Glibenclamidă (un medicament utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat).
- Colchicine (utilizate pentru tratamentul gutei).

Administrarea Lescol/Lescol XL cu alimente și băuturi

Puteți lua Lescol/Lescol XL cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Lescol/Lescol XL dacă sunteți gravidă sau alăptați pentru că substanța activă poate avea efecte nocive asupra copilului nenăscut și nu se cunoaște dacă aceasta este excretată în laptele matern. Dacă sunteți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Lescol/Lescol XL. Pe întreaga perioadă de tratament cu Lescol/Lescol XL, utilizați metode de contracepție.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, întrerupeți administrarea Lescol/Lescol XL și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există informații privind efectele Lescol/Lescol XL asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Lescol/Lescol XL

[Se va completa la nivel național.]

3. CUM SĂ LUAȚI LESCOL/LESCOL XL

Urmați cu atenție recomandările medicului dumneavoastră. Nu depășiți doza recomandată.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să urmați o dietă, cu conținut redus de colesterol. Țineți această dietă în timp ce luați Lescol/Lescol XL.

Cât Lescol/Lescol XL trebuie să luați

- La adulți, dozele uzuale recomandate sunt cuprinse în intervalul de la 20 până la 80 mg pe zi, care depinde de concentrația de colesterol care trebuie atinsă. Modificările dozelor pot fi făcute de medicul dumneavoastră la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.
- La copii (cu vârsta de 9 ani și peste), doza inițială uzuală este de 20 mg pe zi. Doza maximă zilnică este de 80 mg. Modificările dozelor pot fi făcute de medicul dumneavoastră la intervale de 6 săptămâni.

Medicul dumneavoastră vă va spune exact cât de multe capsule sau comprimate de Lescol/Lescol XL să luați.

În funcție de cum răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră poate recomanda o doză mai mare sau mai mică.

Când trebuie să luați Lescol/Lescol XL

Dacă luați Lescol, luați doza seara sau la culcare.

Dacă luați Lescol de două ori pe zi, luați o capsulă dimineața și o capsulă seara sau la culcare.

Dacă luați Lescol XL comprimate, puteți lua doza în orice moment al zilei.

Lescol și Lescol XL pot fi luate cu sau fără alimente. Înghițiți-le întregi, cu un pahar cu apă.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Lescol/Lescol XL

Dacă ați luat din greșeală prea mult Lescol/Lescol XL, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați Lescol/Lescol XL

Luați o doză imediat ce vă amintiți. Totuși, nu luați doza uitată dacă sunt mai puțin de 4 ore înainte de administrarea dozei următoare. În acest caz, luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Lescol/Lescol XL

Pentru a menține beneficiile tratamentului, nu trebuie să întrerupeți administrarea de Lescol/Lescol XL, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Trebuie să continuați să luați Lescol/Lescol XL așa cum v-a fost recomandat, pentru a menține concentrațiile de colesterol „nociv” la o valoare mică. Lescol/Lescol XL nu vă vor vindeca boala, dar vor ajuta la controlarea acesteia. Concentrațiile de colesterol din sângele dumneavoastră trebuie verificate regulat, pentru a vi se monitoriza răspunsul la tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Lescol/Lescol XL poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: afectează peste 1 utilizator din 10

Frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

Mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

Rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000

Foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacții adverse rare sau foarte rare pot fi grave: solicitați imediat asistență medicală.

- dacă aveți dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor inexplicabile. Acestea pot fi semne precoc de distrugere a mușchilor, cu potențial sever. Acestea pot fi evitate dacă medicul dumneavoastră vă întrerupe tratamentul cu fluvastatină cât mai repede posibil. Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul altor medicamente similare, care fac parte din aceeași clasă (statine).
- dacă prezentați oboseală sau febră neobișnuite, îngălbenire a pielii și a albului ochilor, urină închisă la culoare (semne de hepatită).
- dacă prezentați semne de reacții la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele, urticarie, înroșire, mâncărimi, umflare a feței, a pleoapelor și buzelor.
- dacă prezentați umflare a pielii, dificultate la respirație, amețeli (semne de reacție alergică severă).
- dacă sângerăți sau vă învinețiți mai ușor decât în mod normal (semne ale unui număr redus de trombocite în sânge).
- dacă prezentați leziuni roșii sau purpurii pe piele (semne de inflamare a vaselor de sânge).
- dacă aveți o erupție trecătoare neuniformă, de culoare roșie, mai ales la nivelul feței, care poate fi însoțită de oboseală, febră, greață, pierdere a poftei de mâncare (semne de reacție similară celei din lupusul eritematos).
- dacă aveți dureri severe în partea superioară a abdomenului (semne de pancreas inflamant).

Dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse: spuneți medicului dumneavoastră dacă acestea vă îngrijorează.

Frecvente:

Dificultăți la adormire, durere de cap, disconfort la nivelul stomacului, durere abdominală, greață.

Foarte rare:

Furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor și picioarelor, sensibilitate afectată sau redusă.

Alte reacții adverse posibile

- Tulburări ale somnului, incluzând insomnie și coșmaruri
- Pierdere a memoriei
- Dificultăți sexuale
- Depresie
- Probleme de respirație, incluzând tuse persistentă și/sau scurtare a respirației sau febră

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ LESCOL/LESCOT XL

[Se va completa la nivel național.]

Nu lăsați Lescol/Lescol XL la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Lescol/Lescol XL după data expirării care este indicată pe cutie și blister după [Se va completa la nivel național.]

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Lescol/Lescol XL

- Substanța activă este fluvastatina sodică.
Fiecare capsulă Lescol 20 mg conține fluvastatină sodică 21,06 mg, echivalent cu fluvastatină 20 mg.
Fiecare capsulă Lescol 40 mg conține fluvastatină sodică 42,12 mg, echivalent cu fluvastatină 40 mg.
Fiecare comprimat Lescol 80 mg conține fluvastatină sodică 84,24 mg, echivalent cu fluvastatină 80 mg.
- Celelalte componente ale Lescol 20 mg capsule sunt:
[Se va completa la nivel național.]

Cum arată Lescol/Lescol XL și conținutul ambalajului

[Se va completa la nivel național.]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Pentru orice informații privind acest medicament, vă rugăm contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață.

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale EEA cu următoarele denumiri:

20 mg și 40 mg capsule

<u>Stat Membru</u>	<u>Medicament</u>
Austria, Belgia, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Norvegia, Olanda, Polonia, Portugalia, România, Republica Slovacia, Spania, Suedia, Marea Britanie	Lescol
Germania, Luxemburg	Locol
Austria	Fluvastatin Novartis

Franța	Fractal
Germania	Cranoc
Italia	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugalia	Cardiol, Canef
Spania	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg capsule

<u>Stat Membru</u>	<u>Medicinal Product</u>
Bulgaria, Estonia, Ungaria, Slovenia	Lescol

80 mg comprimate cu eliberare prelungită

<u>Stat Membru</u>	<u>Medicinal Product</u>
Estonia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Grecia, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania, Malta, Olanda, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia, Marea Britanie	Lescol XL
Danemarca, Finlanda, Islanda, Norvegia, Suedia	Lescol Depot
Austria, Germania	Fluvastatin Novartis
Austria	Lescol MR
Belgia	Lescol Exel
Franța	Lescol LP
Germania, Luxemburg	Locol
Italia	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugalia	Cardiol XL, Canef
Spania	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Acest prospect a fost aprobat în

[Se va completa la nivel național.]