



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6108-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-767-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-767-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS AG – BASILEA – SUIZA, representada en el país por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LESCOL XL / FLUVASTATINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA – FLUVASTATINA 80 mg; aprobada por Certificado N° 44.153.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS AG – BASILEA – SUIZA, representada en el país por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada LESCOL XL / FLUVASTATINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA – FLUVASTATINA 80 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-20631778-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-20632125-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-20632473-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.153, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-767-18-8

flb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.12 09:29:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.12 09:29:50 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO

LESCOL® XL

FLUVASTATINA

80 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Española

Fórmula

Cada comprimido de liberación prolongada de Lescol® XL contiene:

Fluvastatina (como sal sódica 84,24 mg).....80 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 111,27 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 97,50 mg, hidroxipropilcelulosa 16,25 mg, bicarbonato de potasio 8,42 mg, povidona 4,88 mg, estearato de magnesio 2,44 mg, opadry amarillo 9,75 mg.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°44.153

Contenido: Envase conteniendo 28 comprimidos de liberación prolongada.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

- Novartis Farmacéutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

©Marca Registrada

Fecha de Vencimiento:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
IF-2018-20000078-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: .IF-2018-20631778-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 767-18-8 rotulo lescol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.05.04 09:49:16 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.05.04 09:48:17 -03'00'



Novartis

**LESCOL® XL
FLUVASTATINA**

Comprimidos de liberación prolongada
Venta bajo receta

Industria Española

FÓRMULA

Cada comprimido de liberación prolongada de Lescol® XL contiene:

Fluvastatina (como sal sódica 84,24 mg).....80 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 111,27 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 97,50 mg,
hidroxipropilcelulosa 16,25 mg, bicarbonato de potasio 8,42 mg, povidona 4,88 mg, estearato de
magnésio 2,44 mg, opadry amarillo 9,75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la síntesis de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Agente reductor del colesterol. Código ATC: C10A A04.

INDICACIONES

Dislipidemia

Adultos

Lescol® XL está indicado como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado (C-total), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), Apolipoproteína B (Apo B), niveles de triglicéridos (TG) y para incrementar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta (Fredrickson tipos IIa y IIb).

Población pediátrica

Lescol® XL está indicado como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, C-LDL, Apo B, niveles de TG y para incrementar el C-HDL en niños y adolescentes de 9 años y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Otras indicaciones

Lescol® XL está indicado para disminuir la progresión de la arteriosclerosis coronaria en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo las formas leves y en la enfermedad coronaria.

Lescol® XL está asimismo indicado para la prevención secundaria de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardíaca, infarto miocárdico no fatal, y revascularización coronaria) en pacientes adultos con enfermedad coronaria después del tratamiento coronario por cateterismo (Angioplastia coronaria transluminal).

Novartis Argentina S.A.
FAR 26 Sep 2009 24/25-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

Fluvastatina, un agente reductor del colesterol enteramente sintético, es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, que es responsable de la conversión de la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. Fluvastatina ejerce su efecto principal en el hígado y es principalmente un racemato de los 2 enantiómeros eritro, uno de los cuales ejerce la actividad farmacológica. La inhibición de la biosíntesis del colesterol reduce el colesterol en las células hepáticas, lo cual estimula la síntesis de los receptores de LDL, aumentando así la captación de partículas de LDL. Estos mecanismos se traducen finalmente en un descenso de la concentración plasmática del colesterol.

Lescol® XL reduce el colesterol total, C-LDL, Apo B y los TG e incrementa los niveles de C-HDL, en pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia mixta. La respuesta terapéutica se obtiene en las primeras 2 semanas y la respuesta terapéutica máxima se logra a las 4 semanas del inicio del tratamiento y se mantiene durante el tratamiento crónico.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de una solución en voluntarios en ayunas, fluvastatina se absorbe rápida y completamente (98 %). Luego de la administración oral de Lescol® XL, y en comparación con las cápsulas, la tasa de absorción de fluvastatina se enlentece en aproximadamente un 60% mientras que el tiempo medio de residencia de este fármaco se incrementa aproximadamente en 4 horas. En los sujetos que han ingerido alimentos, la sustancia se absorbe más lentamente.

Distribución

Fluvastatina ejerce su efecto principal en el hígado, que es asimismo el órgano principal para su metabolismo. La biodisponibilidad absoluta, evaluada a partir de sus concentraciones sanguíneas sistémicas, es del 24%. El volumen aparente de distribución (V_d) es de 330 litros. Más del 98% del fármaco circulante está fijado a las proteínas plasmáticas, siendo esta fijación independiente de la concentración de fluvastatina, de warfarina, ácido salicílico o gliburida.

Metabolismo

Fluvastatina es metabolizada principalmente en el hígado. Los principales componentes circulantes en sangre son fluvastatina y un metabolito farmacológicamente inactivo, ácido N-desisopropil-propiónico. Los metabolitos hidroxilados tienen actividad farmacológica, pero no se encuentran en la circulación sistémica. Se conocen completamente las vías hepáticas del metabolismo de fluvastatina en humanos. Son múltiples las vías alternativas de biotransformación de fluvastatina a través del citocromo P450 (CYP450), por lo cual el metabolismo de este medicamento es relativamente insensible a la inhibición del CYP450, una causa importante de interacciones farmacológicas adversas.

Varios estudios *in vitro* han señalado el potencial inhibitorio de fluvastatina sobre isoenzimas comunes del CYP. Fluvastatina sólo inhibió el metabolismo de los compuestos metabolizados por CYP2C9. A pesar de que existe la potencial interacción competitiva entre fluvastatina y compuestos que son sustratos del CYP2C9 como diclofenac, fenitoína, tolbutamida y warfarina, los datos clínicos indican que esta interacción es improbable.

Novartis Argentina S.A.
Eduardo Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codificado 2018-209321153-AN-DERM#ANMAT



Eliminación

Tras la administración de ^3H -fluvastatina a voluntarios sanos, la excreción de la radioactividad es del 6% aproximadamente en la orina y el 93% en las heces, representando fluvastatina menos del 2% de la radiactividad total excretada. El *clearance* plasmático de fluvastatina en el hombre se calcula en $1,8 \pm 0,8$ L/min. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio no evidencian ningún signo de acumulación de fluvastatina tras la administración de 80 mg al día. Tras la administración oral de 40 mg de Lescol[®], la vida media final de fluvastatina es de $2,3 \pm 0,9$ hs.

No se observó ninguna diferencia significativa en el ABC (área bajo la curva) cuando se administró fluvastatina durante la cena o 4 horas después.

Poblaciones especiales

Edad y Género

Las concentraciones plasmáticas de fluvastatina no varían en función de la edad o del sexo, en la población general. No obstante, se observó un aumento en la respuesta al tratamiento en mujeres y en pacientes de edad avanzada.

Deterioro hepático

Ya que fluvastatina se elimina principalmente por la vía biliar y experimenta un metabolismo pre-sistémico importante, existe un potencial de acumulación del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").

Deterioro renal

La Fluvastatina es metabolizada en el hígado, menos de 6% de la dosis administrada es excreta en la orina. La farmacocinética de la fluvastatina permanece sin modificaciones en pacientes con insuficiencia renal leve a severa.

Estudios clínicos

En 3 estudios multicéntricos, doble ciego, con control activo en cerca de 1700 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, Lescol[®] XL fue comparado con Lescol[®] 40 mg administrado antes de acostarse ó 2 veces por día, durante 24 semanas de tratamiento.

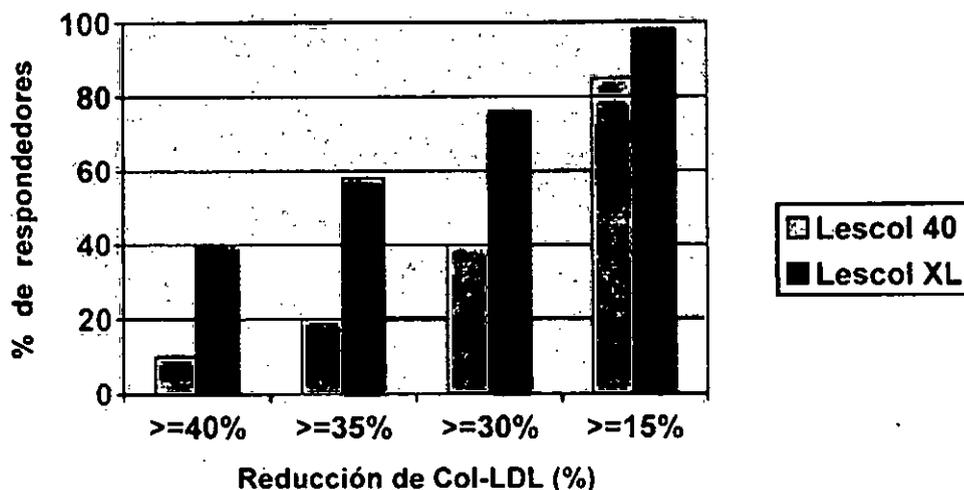
El índice de respondedores, al momento de lograr la respuesta terapéutica máxima está ilustrado en la figura 1 para Lescol[®] 40 mg (reducción media del C-LDL de un 26%) y para Lescol[®] XL (reducción media de C-LDL de 36%).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

IP 2008 20632125-APN-DERM#ANMAT

Figura 1

Tasa de respondedores por categoría de reducción porcentual de C-LDL en la semana 4.
(Resultados combinados de 3 estudios con dosis comparativa)



En estos estudios Lescol®/Lescol® XL redujo significativamente el colesterol total, C-LDL, Apo B y los triglicéridos e incrementó el C-HDL después de 24 semanas de tratamiento proporcionalmente a la dosis (Tabla 1).

Tabla 1

Variación porcentual media con respecto al valor basal luego de 24 semanas (Todos los pacientes)

Dosis	Colesterol Total	LDL	HDL	HDL (basal ≤35 mg/dL)	Apo-B	TG*
Lescol® 40	-17%	-25%	+6%	+10%	-18%	-12%
Lescol® XL	-23%	-34%	+9%	+14%	-26%	-19%

*Mediana de la variación porcentual

De 857 pacientes randomizados a Lescol® XL, 271 con dislipemia primaria mixta (Fredrickson tipo IIb) definida por niveles plasmáticos de triglicéridos basales ≥200 mg/dL, tuvieron una reducción promedio de triglicéridos del 25%. En estos pacientes, Lescol® XL produjo un significativo incremento en el C-HDL de 13%. Este efecto fue más pronunciado en aquellos pacientes con niveles basales de C-HDL muy bajos (<35 mg/dL), quienes tuvieron un incremento promedio de 16% del C-HDL. Se logró un significativo descenso en el colesterol total, en C-LDL y en Apo B (Tabla 2). En estos estudios, fueron excluidos pacientes con triglicéridos >400 mg/dL.

Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11684
IF-2018-206-22125-APN-DERM#ANMAT



Tabla 2

Variación porcentual media con respecto al valor basal luego de 24 semanas (Dislipidemia Primaria Mixta)

Dosis	Colesterol Total	C-LDL	C-HDL	Apo-B	TG*
Lescol® 40	-17%	-23%	+7%	-17%	-18%
Lescol® XL	-24%	-33%	+13%	-24%	-25%

*Mediana de la variación porcentual

En el estudio LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) el efecto de fluvastatina sobre la aterosclerosis coronaria fue evaluado por angiografía coronaria cuantitativa en hombres y mujeres, de 35 a 75 años, con enfermedad arterial coronaria y leve a moderada hipercolesterolemia (C-LDL basal entre 115-190mg/dL). En este estudio randomizado, controlado, doble-ciego, 429 pacientes fueron tratados tanto con fluvastatina 40 mg/día o placebo. A los mismos se les realizó angiografía coronaria cuantitativa basal y luego de 2,5 años de tratamiento.

El tratamiento con fluvastatina disminuyó la progresión de las lesiones coronarias en 0,07 mm (95% de intervalo de confianza para tratados, diferencia de -0,1222 a -0,022 mm) luego de 2,5 años, tomando como medida el cambio en el diámetro luminal mínimo (fluvastatina -0,028 mm vs. -0,100 mm con placebo).

En el Lescol® Intervention Prevention Study (LIPS), se determinó el efecto de fluvastatina sobre los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) en hombres y mujeres (18-80 años) con enfermedad coronaria y un amplio rango de niveles de colesterol (colesterol total al inicio de 3,5 -7 mmol/L). En este estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, fluvastatina (N=844) en una dosis diaria de 80mg durante 4 años, redujo el riesgo de un MACE en un 22% (p=0,013) en comparación con el placebo (N= 833). Estos efectos favorables fueron particularmente importantes en pacientes diabéticos y con enfermedad de múltiples vasos. El tratamiento con fluvastatina redujo el riesgo de muerte cardíaca o infarto de miocardio en un 31% (p=0,065).

Población pediátrica

Se estudió la eficacia y seguridad de fluvastatina 20 a 80 mg en 2 estudios abiertos, de titulación de dosis (ZA01 y 2301), durante un periodo de 2 años para cada estudio que comprendió 113 niños y adolescentes con hipercolesterolemia heterocigota familiar.

Estos estudios incluyeron pacientes de 9 años y mayores con un diagnóstico confirmado de hipercolesterolemia heterocigota familiar definido de la siguiente manera:

- Niveles de C-LDL \geq 190 mg/dL (4,9 mmol/L),
- o niveles de C-LDL \geq 160 mg/dL (4,1 mmol/L) y 1 o más factores de riesgo (historia familiar o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, fumador actual, hipertensión, lipoproteína de alta densidad (HDL-C) $<$ 35 mg/dL, diabetes mellitus),
- o defecto confirmado del receptor C-LDL en el ADN y niveles de LDL $>$ 160 mg/dL (4,1 mmol/L) y niveles de triglicéridos de 600 mg/dL o menores.

El principal criterio de exclusión fueron los pacientes con hipercolesterolemia heterocigota familiar; formas secundarias de dislipoproteinemia; niveles séricos de triglicéridos $>$ 600 mg/mL, niveles de ALAT, ASAT o Creatina $>$ 1,5 veces superiores a los valores normales; CK o TSH en suero $>$ 2 veces superiores a los valores normales; IMC $>$ 30 Kg/m².

Novartis Argentina S.A.
FARM 688-20632123-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

La dosis inicial de fluvastatina fue de 20 mg durante la primera semana con una titulación (en intervalos de 6 semanas) a 40 mg y luego a 80 mg (cápsulas de 40 mg 2 veces o comprimidos de 80 mg de liberación prolongada) si los niveles de LDL-C eran >3,2 mmol/L o 3,4 mmol/L respectivamente.

Fluvastatina disminuyó en forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol total, C-LD- TG y Apo B y aumentó C-HDL durante los 2 años de seguimiento (ver Tabla 3).

Tabla 3
Efecto hipolipemiante de fluvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia heterocigota familiar

Estudio ZA 01 (pre-puberal)	Inicio (mmol/L) N=29	Mes 24 (mmol/L) N=27	% promedio de cambio desde el inicio (IC 95%) N=27
C-LDL [Media (DE)]	5,8 (1,4)	4,2 (1,5)	-27,0% (-34,7%; -19,4%)
Colesterol total	7,7 (1,4)	5,9 (1,5)	-21,1% (-26,8%; -15,4%)
C-HDL [Media (DE)]	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)	1,3% (-8,0%; 10,7%)
Triglicéridos [(mediana (rango))]	0,8 (0,4-2,5)	0,7 (0,4-2,8)	-7,0% (-22,1%; 8,0%)
Estudio 2301 (prepuberal puberal y post-puberal)	Inicio (mmol/L) N=84	Mes 24 (mmol/L) N=84	% promedio de cambio desde el inicio (IC 95%) N=84
C-LDL [Media (DE)]	6,0 (1,27)	4,1 (1,14)	-30,5% (-34,8%; -26,2%)
Colesterol total [Media (DE)]	7,7 (1,33)	5,8 (1,16)	-23,6% (-27,2%; -19,9%)
C-HDL [Media (DE)]	1,2 (0,23)	1,3 (0,23)	5,0% (-1,6%; 8,5%)
Triglicéridos [(mediana (rango))]	0,93 (0,5-3,0)	0,84 (0,4-2,4)	-5,2% (-13,2%; 2,7%)

En ambos estudios todos los pacientes continuaron su crecimiento normal y maduración sexual. No se ha investigado fluvastatina en niños menores de 9 años.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Dir. de Estudios y Regulaciones
 Codificador Técnico M.N. 11521
 Apoderado



Estos estudios no permiten extrapolar los resultados cardiovasculares con la iniciación temprana de la terapia con estatinas en niños.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La DL₅₀ oral de fluvastatina es de >2 g/Kg en ratones y de >0,7 g/Kg en ratas aproximadamente.

Toxicidad a dosis repetidas

La seguridad de fluvastatina se investigó ampliamente en estudios de toxicidad en ratas, conejos, perros, monos, ratones y hámsters. Se identificaron una serie de cambios que son característicos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, hiperplasia e hiperqueratosis del estómago no glandular de los roedores, cataratas en perros, miopatías en roedores, ligeros cambios hepáticos en la mayoría de los animales de laboratorio, con cambios en la vesícula biliar en perros, monos y hámsters, aumento de peso de la tiroides en ratas y degeneración testicular en hámsters. Fluvastatina está exenta de los cambios vasculares y degenerativos a nivel del SNC registrados en los perros con otros miembros de esta clase de compuestos.

Carcinogenicidad

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenia en ratas con dosis de 6, 9 y 18 mg/Kg al día (dosis escalonadas hasta 24 mg/Kg al día después de 1 año) para definir claramente la dosis máxima tolerada. El tratamiento con estas dosis dio lugar a concentraciones plasmáticas del fármaco del orden de 9, 13 y 26 a 35 veces la concentración plasmática media en el ser humano después de una dosis oral de 40 mg. Con la dosis de 24 mg/Kg/día se observó una baja incidencia de papilomas escamosos del estómago anterior y carcinoma del estómago anterior. Además, se registró un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas de las células foliculares tiroideas en las ratas machos tratadas con dosis de 18 a 24 mg/Kg al día.

El aumento en la incidencia de los neoplasmas de las células foliculares tiroideas en las ratas macho tratadas con fluvastatina sódica parece ser consistente con los hallazgos de otros inhibidores de la HMG COA reductasa. A diferencia de otros inhibidores de la HMG COA reductasa, no se observaron adenomas hepáticos o carcinomas.

El estudio de carcinogenia realizado en ratones con dosis de 0,3, 15 y 30 mg/Kg al día reveló, al igual que en ratas, un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de papilomas escamosos del estómago anterior en los machos y hembras tratados con 30 mg/Kg al día y en las hembras tratadas con 15 mg/Kg al día. El tratamiento con estas dosis dio lugar a concentraciones sanguíneas de fármaco de aproximadamente 0,03-0,04; 1,6-4,8 y 5-15 veces la concentración plasmática media en el ser humano (C_{max} de 365 ng/mL) después de una dosis oral de 40 mg. El estudio de carcinogenia en ratones se repitió con dosis orales de 50, 150, y 350 mg/Kg/día. No hubo evidencia de un aumento de la incidencia de neoplasias con esas dosis. Se realizaron estudios en ratas y ratones. En ambas especies se observó una hiperplasia crónica causada por exposición directa a fluvastatina y no por un efecto genotóxico del fármaco.

Mutagenicidad

No se observó evidencia de mutagenicidad *in vitro*, con o sin activación metabólica de hígado de rata, en los siguientes ensayos: ensayos de mutágenos microbianos con cepas mutantes de *Salmonella typhimurium* o *Escherichia coli*, ensayo de transformaciones malignas en células BALB/3T3, síntesis no programada de ADN en hepatocitos primarios de rata, aberraciones

Novartis Argentina S.A.
PAR-2618-206/2012-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



cromosómicas en células de hámster chino V79, prueba de HGPRT en células de hámster chino V79. Tampoco se observaron signos de genotoxicidad *in vivo* ni en los ensayos de aberración cromosómica en ratas ni en los ensayos de micronúcleos en ratones.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Lescol® XL se puede administrar como una única dosis en cualquier momento del día con o sin alimentos. Lescol® XL se debe tragar entero con un vaso de agua. El efecto máximo hipolipemiante de una dosis de la droga se alcanza dentro de las 4 semanas. Se debe ajustar las dosis de acuerdo a la respuesta del paciente y se realizarán a intervalos de 4 semanas o más. El efecto terapéutico de Lescol® XL se mantiene con la administración prolongada.

Población destinataria general

Adultos

Antes de iniciar el tratamiento con Lescol® XL el paciente debe ser sometido a una dieta estándar reductora de colesterol. El régimen dietético debe continuarse durante el tratamiento medicamentoso.

La dosis inicial recomendada es de 80 mg (1 comprimido de liberación prolongada de Lescol® XL 80 mg 1 vez al día).

Las dosis iniciales deben ser individualizadas de acuerdo con los niveles basales de C-LDL y el objetivo del tratamiento recomendado que se desee alcanzar.

En pacientes con enfermedad coronaria después tratamiento coronario por cateterismo, la dosis apropiada es 80 mg/día.

Lescol® XL es eficaz en monoterapia. Existen datos que sustentan la eficacia y seguridad de fluvastatina en combinación con ácido nicotínico, colestiramina o fibratos (ver "Interacciones").

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Antes de iniciar el tratamiento con Lescol® XL el paciente debe ser sometido a una dieta estándar reductora de colesterol durante 6 meses. El régimen dietético debe continuarse durante el tratamiento medicamentoso.

Las dosis iniciales deben ser individualizadas de acuerdo con los niveles basales de C-LDL y el objetivo del tratamiento recomendado que se desee alcanzar. Una dosis inicial de 20 mg de fluvastatina ha sido utilizada en estudios clínicos. El rango de dosis usual es de 20 a 80 mg diarios.

No se ha investigado el uso de fluvastatina en combinación con ácido nicotínico, colestiramina o fibratos en niños y adolescentes.

Deterioro de la función renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Arriztzián
Dir. de Asuntos Regulatorios - APN-DERM#ANMAT
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Deterioro de la función hepática

Lescol® XL está contraindicado en pacientes con enfermedad activa hepática o elevación persistente, inexplicable de las transaminasas séricas (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES").

Pacientes de edad avanzada

En estudios clínicos con Lescol® XL, su eficacia y tolerabilidad fue demostrada tanto en pacientes por encima como por debajo de los 65 años.

En el grupo de pacientes de edad avanzada (>65 años) la respuesta al tratamiento se vio incrementada y no se evidenció una disminución de la tolerabilidad. Por lo tanto, no fue necesario ajustar la dosis según la edad.

CONTRAINDICACIONES

Lescol® XL está contraindicado en:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a fluvastatina o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con enfermedad hepática activa o aumento persistente e inexplicable de los niveles de las transaminasas séricas.
- Durante el embarazo y lactancia (ver "Embarazo, lactancia y Mujeres y hombres con capacidad reproductiva").

ADVERTENCIAS

Músculo esquelético

Los casos de miopatías descritos con fluvastatina han sido raros, y los de miositis y rabdomiólisis muy raros. En pacientes con mialgias difusas inexplicadas, sensibilidad o debilidad muscular y marcado aumento del nivel de Creatin-kinasa (CK) se deberá considerar una miopatía, miositis o rabdomiólisis. Se deberá aconsejar a los pacientes que avisen inmediatamente al médico cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular, particularmente acompañado de malestar o de fiebre.

Miopatía necrosante inmunomediada

Se han notificado casos inusuales de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmunitaria, asociada al uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y cifras elevadas de creatin-kinasa (CPK), que persisten a pesar de la retirada del tratamiento con estatinas; biopsia muscular indicativa de miopatía necrosante sin inflamación significativa; y mejora con la administración de inmunodepresores.

Determinación de Creatin-kinasa (CK)

Actualmente no hay evidencia de necesidad de determinaciones plasmáticas rutinarias de Creatin-kinasa u otras enzimas musculares en pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas. Si la Creatin-kinasa fuera determinada, esto no debiera ser luego de la realización de actividad física extrema o de cualquier otra causa que pudiera producir incrementos de los valores enzimáticos, ya que ambas situaciones dificultarían la interpretación de los resultados.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Irujo
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codificado: 2018-2019-11-21-1452-3 APN-DERM#ANMAT
Apoderado



Antes del tratamiento

Al igual que con otras estatinas, el médico deberá prescribir fluvastatina con cautela en pacientes con factores predisponentes para rabdomiólisis y sus complicaciones. Se debe realizar una determinación de los niveles de Creatin-kinasa antes de comenzar la administración de fluvastatina, en las siguientes condiciones clínicas:

- Alteración de la función renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes hereditarios o personales de trastornos musculares
- Antecedentes de toxicidad muscular con estatinas o fibratos
- Abuso de alcohol
- Sepsis
- Hipotensión
- Trauma
- Cirugía mayor
- Trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos
- Epilepsia no controlada
- Ancianos (edad > a 70 años), la necesidad de la determinación deberá ser considerada según otros factores predisponentes para rabdomiólisis

En tales situaciones, se deberá considerar el riesgo del tratamiento en relación con sus posibles beneficios y se recomienda el monitoreo clínico. Si los niveles de CK están significativamente elevadas (más de 5 veces por encima del límite superior normal), los niveles deben ser re-determinados dentro los 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si las concentraciones iniciales de CK están aun significativamente elevadas (más de 5 veces por encima del límite superior normal) luego de la nueva determinación, el tratamiento no debe ser iniciado.

Durante el tratamiento

Si se presentaran síntomas musculares como dolor, debilidad o calambres en pacientes que reciben fluvastatina se deberá determinar los valores de CK. El tratamiento debe suspenderse si estos niveles fueran significativamente elevados 5 veces por encima del límite superior normal.

Si los síntomas musculares son severos y causan malestar diario, aún si los valores de la CK no sobrepasan más de 5 veces el límite superior normal, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.

Resueltos los síntomas y una vez que los valores de CK retornen a valores normales, la re-administración de fluvastatina u otra estatina a dosis más bajas debe ser monitoreada cuidadosamente.

Se han reportado casos de aumento del riesgo de miopatía en pacientes que recibieron fármacos inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) fibratos, ácido nicotínico o eritromicina junto con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No obstante, en estudios clínicos en los que los pacientes recibieron fluvastatina en combinación con ácido nicotínico, fibratos o ciclosporina, no se observó miopatía. Se han informado casos aislados de miopatía luego de la comercialización, con la administración concomitante de fluvastatina con ciclosporina y fluvastatina con colchicina. Lescol® XL debe utilizarse por lo tanto, con precaución en pacientes que reciben medicación de este tipo en forma concomitante (ver "Interacciones").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jimenez
Dir. de Asuntos Regulatorios
Código Fábri 8-20631125-APN-DERM#ANMAT



Uso de estatinas y efectos sobre el metabolismo de la glucosa

Se han observado niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y/o de glucosa plasmática en ayunas en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). También se ha comunicado el comienzo precoz de diabetes mellitus en pacientes que presentaban factores de riesgo de padecer dicha enfermedad.

Población pediátrica

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de los tratamientos prolongados de más de 2 años, en pacientes <18 años.

Fluvastatina ha sido solamente estudiada en niños de 9 años o más con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

PRECAUCIONES

Función hepática

Se han reportado casos post-comercialización de falla hepática fatal y no fatal con algunas estatinas, incluyendo Lescol® XL. Aunque no ha sido determinada una relación causal con el tratamiento con Lescol® XL, los pacientes deben ser advertidos de reportar cualquier síntoma potencial o signos de insuficiencia hepática (por ejemplo, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, alteración de la función cerebral, moretones o sangrados) y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Como con otros fármacos reductores de los lípidos se recomienda llevar a cabo pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y a las 12 semanas luego de iniciado o de una elevación de la dosis y luego periódicamente en todos los pacientes. En caso de que se produzca un aumento del nivel de aspartato aminotransferasa o de alanina aminotransferasa que sobrepase 3 veces el límite superior normal y si persiste este aumento, deberá interrumpirse el tratamiento. En casos muy raros, se observó hepatitis (posiblemente relacionada con el fármaco) que se resolvió tras la interrupción del tratamiento.

Se requiere precaución cuando se administra Lescol® XL a pacientes que presentan una historia de enfermedad hepática o de abuso de alcohol.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

No hay datos disponibles sobre el uso de fluvastatina en pacientes con una rara enfermedad conocida como hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Interacciones

Interacciones con alimentos

No se ha observado ninguna diferencia manifiesta en los efectos reductores de lípidos de fluvastatina cuando se administra durante la cena o 4 horas después. Basados en la ausencia de interacciones de fluvastatina con otros sustratos de CYP3A4, no se espera que fluvastatina interactúe con el jugo de pomelo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico
IF-2018-013521182-1 APN-DERM#ANMAT



Interacciones con drogas

Efectos de otras drogas sobre fluvastatina

Derivados del ácido fibríco (fibratos) y niacina (ác. nicotínico)

La administración concomitante de fluvastatina con bezafibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato o niacina (ác. nicotínico) no mostró ningún efecto clínico relevante en la biodisponibilidad de fluvastatina u otro agente hipolipemiante. Sin embargo, dado que se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía en pacientes que estaban recibiendo otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa concomitantemente con alguna de estas moléculas, se deberá utilizar con precaución estas combinaciones (ver "PRECAUCIONES").

Itraconazol y eritromicina

La administración concomitante de fluvastatina con un potente inhibidor del citocromo P450 (CYP3A4), como itraconazol y eritromicina ejerce mínimos efectos sobre la biodisponibilidad de fluvastatina. Dado que esta enzima está involucrada mínimamente en el metabolismo de fluvastatina es esperable que otros inhibidores de CYP3A4 (ej: ketoconazol y ciclosporina) no afecten la biodisponibilidad de fluvastatina.

Fluconazol

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos tratados previamente con fluconazol (inhibidor del CYP 2C9) dio como resultado un aumento en la exposición y la concentración pico de fluvastatina en aproximadamente 84% y 44%. A pesar que no hay evidencia clínica que el perfil de seguridad de fluvastatina se vea alterado en pacientes tratados previamente con fluconazol durante 4 días, se deberá tener precaución cuando se administren en forma conjunta estos 2 medicamentos.

Ciclosporina

Estudios en pacientes con trasplante renal indican que la biodisponibilidad de fluvastatina (hasta 40 mg al día) no aumenta a niveles clínicamente significativos en pacientes con regímenes estables de ciclosporina. Los resultados de otro estudio donde se administró Lescol® XL (80 mg de fluvastatina) a pacientes con trasplante renal que estaban con un régimen estable de ciclosporina, mostraron que la exposición a fluvastatina (ABC) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó 2 veces en comparación con los datos históricos en los voluntarios sanos. A pesar que estos aumentos en los niveles de fluvastatina no fueron clínicamente significativos, se debe utilizar esta combinación con precaución (Ver: "Advertencias").

Agentes fijadores de ácidos biliares

Fluvastatina se deberá administrar 4 horas como mínimo tras la resina (p. ej. colestiramina) para evitar una interacción significativa debida a la fijación del fármaco a la resina.

Rifampicina

La administración de fluvastatina en voluntarios sanos pre-tratados con rifampicina provocó una disminución de la biodisponibilidad de fluvastatina en un 50% aproximadamente. Si bien hasta el presente no hay evidencias clínicas de que la reducción de los niveles de lípidos esté alterada en pacientes tratados con rifampicina durante largo plazo (ej: tuberculosis), un ajuste apropiado de la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado
2015-APN-DERM#ANMAT



dosis de fluvastatina puede ser necesario para asegurar una satisfactoria reducción de los niveles de los lípidos.

Antagonistas de los receptores de la Histamina (H₂) e inhibidores de la bomba de protones

La administración concomitante de fluvastatina con la cimetidina, ranitidina u omeprazol provoca un aumento de la biodisponibilidad de fluvastatina que, sin embargo, carece de importancia clínica. Aunque no fueron realizados estudios adicionales de interacción, se asume que otros antagonistas H₂ e inhibidores de la bomba de protones, probablemente no afecten en forma diferente la biodisponibilidad de la fluvastatina.

Fenitoína

Los mínimos efectos que produce fenitoína sobre la farmacocinética de fluvastatina indican que no es necesario el ajuste de dosis de fluvastatina cuando se co-administra con fenitoína.

Drogas cardiovasculares

La administración concomitante de fluvastatina con propranolol, digoxina, losartan, clopidogrel o amlopidina no provocó interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. Basados en los datos farmacocinéticos no se requiere monitoreo ni ajuste de la dosis de fluvastatina cuando se administra concomitantemente con estos agentes.

Efectos de fluvastatina sobre otras drogas

Ciclosporina

Lescol® XL (80 mg de fluvastatina) co-administrados con ciclosporina no ejerció efectos sobre la biodisponibilidad de ésta última (ver "Efectos de otras drogas sobre fluvastatina").

Colchicinas

Se carece de información sobre interacciones farmacocinéticas entre fluvastatina y colchicinas. No obstante, con la co-administración de colchicina se han notificado casos anecdóticos de miotoxicidad, que incluyeron mialgia, adinamia y rabdomiólisis.

Fenitoína

La magnitud total de las variaciones de la farmacocinética de la fenitoína durante la co-administración con fluvastatina es relativamente limitada y carece de importancia clínica. Por ello, durante la co-administración con fluvastatina, basta con vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Warfarina y otros derivados cumarínicos

En voluntarios sanos, el uso de fluvastatina y warfarina (dosis única) no alteró los niveles plasmáticos ni los tiempos de protrombina comparados con warfarina sola.

Raramente se han reportado episodios de sangrado y/o aumento del tiempo de protrombina en pacientes que reciben warfarina u otros derivados cumarínicos y fluvastatina en forma concomitante. Se recomienda realizar monitoreo del tiempo de protrombina cuando se inicia, discontinúa o cambia la dosis de fluvastatina, en pacientes que están recibiendo warfarina u otros derivados cumarínicos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Dr. Héctor José Zabala
Coordinador Técnico M.N. 11021
Aprobado



Agentes antidiabéticos orales

Para pacientes que reciben sulfonilureas orales (glibenclamida, gliburida, tolbutamida) para el tratamiento de la diabetes mellitus no-insulino dependiente (tipo 2), la adición de fluvastatina no provoca cambios clínicamente significativos en el control de las glucemias.

En pacientes con diabetes tipo 2 no insulino-dependientes tratados con glibenclamida (n=32) la administración de fluvastatina (40 mg 2 veces al día durante 14 días) produjo un aumento promedio de la $C_{m\acute{a}x}$, ABC y $t_{1/2}$ de la glibenclamida de aproximadamente un 50%, 69% y 121% respectivamente. Glibenclamida (5 a 20 mg diarios) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de fluvastatina en un 44% y 51% respectivamente. En estos estudios no hubo cambios en los niveles de la glucemia, insulina o péptido C. Sin embargo, los pacientes con terapia concomitante con glibenclamida (gliburida) y fluvastatina deberán ser monitoreados en forma apropiada cuando se intente aumentar la dosis a 80 mg/día.

Clopidogrel

Fluvastatina no afecta la acción anti-agregante plaquetaria de clopidogrel. Por lo tanto, fluvastatina y clopidogrel pueden administrarse concomitantemente sin requerir ajustes de dosis.

Embarazo, lactancia, Mujeres y hombres con capacidad reproductiva.

Embarazo

Resumen del riesgo

Como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden provocar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Por consiguiente, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

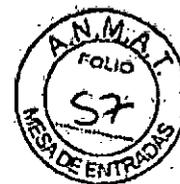
Estudios en animales

Los estudios teratológicos en ratas (1, 12 y 36 mg/Kg/día) y conejos (0,05, 1, y 10 mg/Kg/día) revelaron toxicidad materna a dosis altas, pero no hubo evidencia de potencial embriotóxico o teratogénico. Un estudio en ratas hembras que recibieron dosis de 12 y 24 mg/Kg/día durante la gestación tardía hasta el destete de las crías mostró una mortalidad materna a término o peripartal, así como en el post-parto acompañada de muertes fetales y neonatales. No se observaron efectos sobre las hembras gestantes o los fetos en el grupo de dosis bajas de 2mg/Kg/día.

Un segundo estudio a dosis de 2, 6, 12 y 24 mg/Kg/día durante la gestación tardía y la lactancia inicial mostró efectos similares a 6 mg/Kg/día y más causados por cardiotoxicidad.

En un tercer estudio, las ratas gestantes recibieron 12 ó 24 mg/Kg/día durante la gestación tardía hasta el destete de las crías, con o sin la presencia de suplemento concomitante con ácido mevalónico, un derivado del HMG-CoA que es esencial en la biosíntesis del colesterol. La administración concomitante del ácido mevalónico previno completamente la cardiotoxicidad y la mortalidad materna y neonatal. Por consiguiente, la letalidad materna y neonatal observada con fluvastatina refleja su exagerado efecto farmacológico durante el embarazo.

Novartis Argentina S.A.
Folio 3018-20682-25-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Anderredú



Lactancia

Resumen del riesgo

Lescol® XL está contraindicado durante la lactancia (ver "CONTRAINDICACIONES").

Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Contracepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos efectivos. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Lescol® XL, deberá interrumpir el tratamiento.

Infertilidad

No hay información relevante disponible en humanos. En un estudio en ratas hembras llevado a cabo con dosis de 0,6, 2 y 6 mg/Kg/día y en ratas macho con dosis de 2, 10 y 20 mg/Kg/día, fluvastatina no ejerció ningún efecto adverso sobre el rendimiento de la fertilidad o la reproducción.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se listan de acuerdo a sistemas de órganos según MedDRA. Dentro de cada sistema, las reacciones adversas se presentan de acuerdo a la frecuencia, la más frecuente primero. Con cada grupo de frecuencia, se ordenan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad, utilizando la siguiente convención (CIOMS III): *muy frecuente* ($\geq 1/10$); *frecuente* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuente* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raro* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raro* ($< 1/10000$).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son síntomas gastrointestinales menores, insomnio y cefaleas.

Tabla 4

Sangre y sistema linfático	
<i>Muy raro</i>	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Raro</i>	Reacciones de hipersensibilidad (Erupción cutánea, urticaria).
<i>Muy raro</i>	Reacción Anafiláctica.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuente</i>	Insomnio.
Sistema Nervioso	
<i>Frecuente</i>	Cefaleas.
<i>Muy raro</i>	Parestesias, disestesias e hipoestesias, también asociados a trastornos hiperlipémicos subyacentes.
Trastornos vasculares	
<i>Muy raro</i>	Vasculitis.
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Frecuente</i>	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia.

Novartis Argentina S.A.
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Cd. de Reg. de Medicamentos
 2018-20041625-APN-DERM#ANMAT
 Apoderado



Muy Raro	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Muy raro	Hepatitis.
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo	
Muy raro	Angioedema, edema facial y otras reacciones en piel (ejemplo: eczema, dermatitis, exantema bulloso).
Sistema Musculoesquelético y tejido conectivo	
Raro	Mialgia, debilidad muscular, miopatía.
Muy raro	Rabdomiólisis, síndrome simil lupus, miositis.
Hallazgos	
Frecuente	Aumento de la creatin-kinasa, aumento de las transaminasas.

Otras reacciones adversas notificadas espontáneamente y casos obtenidos de la literatura (Frecuencia Desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido obtenidas de la experiencia post-marketing de Lescol® a través de reportes espontáneos, y de casos de la literatura. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria y que se basa en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible efectuar una estimación fiable de su frecuencia, por lo que la misma se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se encuentran clasificadas según sistemas de órganos según MedDRA. Dentro de cada sistema de órganos, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: disfunción eréctil.

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Miopatía necrosante inmunomediada (Ver "Advertencias").

Población pediátrica

El perfil de seguridad de fluvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota evaluada en 2 estudios clínicos fue similar a la observada en los adultos. En ambos estudios clínicos, tanto los niños como los adolescentes continuaron con su crecimiento y maduración sexual normal.

Hallazgos de laboratorio

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros agentes reductores de lípidos han sido asociados a anomalías bioquímicas de la función hepática. En un pequeño número de pacientes (1-2%) se observaron aumentos netos de los niveles de transaminasa hasta valores que representan más de 3 veces el límite superior normal. En un pequeño número de pacientes (0,3-1,0%) se desarrollaron elevaciones marcadas en los niveles de la CK (más de 5 veces el límite superior normal).

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Reintzian
 Director Técnico M.N. 11521
 Apoderado
 PN-DERM#ANMAT



SOBREDOSIFICACIÓN

En un estudio controlado con placebo que incluyó 40 pacientes hipercolesterolémicos, las dosis hasta 320 mg/día durante 2 semanas fueron bien toleradas (n=7 por grupo de dosis), administrado como Lescol® XL en comprimidos de liberación prolongada. No se encuentra disponible un tratamiento específico en caso de sobredosificación de Lescol® XL.

Si existiera una sobredosificación se deberá tratar a los pacientes en forma sintomática y brindarle medidas de sostén. Deberían realizarse análisis para evaluar la función hepática y monitorear los niveles de CK sérica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos de liberación prolongada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 44.153

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Farmacéutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 11-Dic-2017

Tracking N°: N/A

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulados
Codirector Técnico M.N. 11521

IF-2018-20692125-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20632125-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 767-18-8 prospecto lescol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.04 09:49:57 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.04 09:49:59 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LESCOL® XL
FLUVASTATINA

Comprimidos de liberación prolongada
Venta bajo receta

Industria Española

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar LESCOLO® XL
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos adversos lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Cada comprimido de liberación prolongada de Lescol® XL contiene:

Fluvastatina (como sal sódica 84,24 mg).....80 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 111,27 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 97,50 mg, hidroxipropilcelulosa 16,25 mg, bicarbonato de potasio 8,42 mg, povidona 4,88 mg, estearato de magnesio 2,44 mg, opadry amarillo 9,75 mg.

1. En este prospecto ¿Qué es Lescol® XL y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Lescol® XL
3. Forma de tomar Lescol® XL
4. Posibles efectos adversos
5. Presentaciones

1. ¿Qué es Lescol® XL y para qué se utiliza?

La sustancia activa de los comprimidos de Lescol® XL es fluvastatina sódica.

El colesterol y los triglicéridos son los principales componentes lipídicos que pueden estar presentes en la sangre. El colesterol es producido principalmente por el hígado mientras que la mayoría de los triglicéridos de la sangre son introducidos con los alimentos. Los niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL, el colesterol "malo") han estado asociados a un aumento del riesgo de enfermedades cardíacas y accidente cerebrovascular. En algunos casos, los niveles elevados de colesterol "malo" en sangre están acompañados de aumentos moderados en los triglicéridos y niveles bajos del colesterol de lipoproteínas de alta

Novartis Argentina S.A.
FARM 2018-20532473-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Gerente Técnico M.N. 11521
Apoderado
página 1 de 7



densidad (C-HDL, el colesterol "bueno"). Sin embargo, es importante que tanto el colesterol "malo" como los triglicéridos sanguíneos sean reducidos cuando aumentan. Asimismo, puede ser importante que los niveles de colesterol "bueno" en la sangre aumenten. Su médico ya habrá sugerido modificaciones a su dieta o estilo de vida para reducir su nivel de colesterol "malo" y de triglicéridos, si están elevados, y aumentar el colesterol "bueno". A veces sólo la dieta y los cambios en el estilo de vida no serán totalmente exitosos para lograr estos objetivos. Por lo tanto, su médico le indicará un tratamiento adicional como Lescol® XL.

Su doctor puede también prescribir Lescol® XL para la prevención de otros eventos cardíacos graves (por ejemplo, un ataque cardíaco) en los pacientes que continúan sufriendo de enfermedad coronaria después de haber sido sometidos a un cateterismo cardíaco.

Lescol® sólo debe utilizarse en adultos.

¿Cómo funciona Lescol® XL?

Adultos

Debido a su efecto reductor del colesterol, Lescol® XL retarda la progresión de la arterioesclerosis coronaria, que causa un engrosamiento y endurecimiento de la pared de las arterias coronarias y, eventualmente, una obstrucción.

2. Antes de tomar Lescol® XL

Antes de tomar Lescol® XL, deberá iniciar una dieta hipocolesterolémica estándar. Usted debe continuar con esta dieta durante el tratamiento de Lescol® XL.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones brindadas por el médico. Puede diferir de la información general contenida en este prospecto.

Lea las siguientes explicaciones antes de tomar Lescol® XL.

No tome Lescol® XL

- Si usted es hipersensible (alérgico/a) a fluvastatina o alguno de los demás componentes de Lescol® XL mencionados arriba.
- Si usted tiene una enfermedad hepática activa, o aumentos persistentes inexplicables en los valores de la función hepática (transaminasas).
- Si está embarazada o en período de lactancia.

Si se encuentra en alguno de estos casos, avise a su médico antes de tomar Lescol® XL.

Si piensa que puede ser alérgico, infórmelo a su médico.

Tenga especial cuidado con Lescol® XL

- Si usted tiene una enfermedad hepática. Normalmente se realizarán pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Lescol® XL y a distintos intervalos durante el mismo para determinar la presencia de efectos no deseados.
- Si padece usted de enfermedad renal.
- Si usted padece de enfermedad tiroidea.
- Si tiene antecedentes médicos de trastornos musculares, tanto personales como familiares.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jimenez
C.I.F. 2018-20632773-APN-DERM#ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



- Si tuvo problemas musculares con otro agente hipolipemiante.
- Si padece dolor, dolorimiento o debilidad musculares de causa desconocida, ya que pueden ser signos iniciales de degradación muscular posiblemente severa.
- Si consume grandes cantidades de alcohol.
- Si usted posee una infección severa.
- Si usted posee presión arterial muy baja (posibles signos pueden ser mareos, aturdimiento).
- Si usted ha tenido una lesión reciente.
- Si está por realizarse una operación.
- Si usted posee trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos, como diabetes descompensada y niveles disminuidos de potasio en sangre.
- Si posee epilepsia no controlada.

En tales circunstancias, el médico obtendrá una muestra de su sangre para hacer un análisis antes de prescribirle Lescol® XL.

Si sufre alguna de las condiciones anteriores, por favor, infórmese a su médico antes de tomar Lescol® XL.

Los medicamentos usados para disminuir los niveles de colesterol que pertenecen a esta clase ("estatinas") tienen un efecto sobre el metabolismo del azúcar. Por lo tanto, durante el tratamiento con Lescol® XL, informe a su médico:

- Si usted sabe que tiene antecedentes personales o familiares de diabetes
- Si tiene signos o síntomas tales como sed excesiva, elevada emisión de orina, aumento del apetito con pérdida de peso cansancio, estos pueden ser síntomas de niveles altos de azúcar en la sangre. Si durante el tratamiento con Lescol® XL, se desarrollan síntomas o signos, tales como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ojos o piel amarillentos, confusión, euforia o depresión, lentitud mental, trastornos del habla, trastornos del sueño, temblores, moretones o sangrados, estos pueden ser signos de insuficiencia hepática. En tal caso, póngase en contacto con un médico inmediatamente.

Administración de otros medicamentos

Informe a su médico si recibe o recientemente ha recibido algún otro medicamento, aún aquéllos de venta sin receta.

Lescol® XL puede ser administrado solo o junto con otros hipolipemiantes recetados por su médico.

Después de la toma de una resina (por ejemplo, colestiramina), aguarde como mínimo 4 horas antes de tomar Lescol® XL.

Informe a su médico si recibe alguno de los siguientes fármacos:

- Ciclosporina (medicamento inmunosupresor)
- Fibratos (por ej. gemfibrozilo), ácido nicotínico o secuestrantes de ácidos biliares (medicamentos utilizados para disminuir el colesterol malo)
- Fluconazol (medicamento para tratar enfermedades provocadas por hongos)
- Rifampicina (un antibiótico)
- Fenitoína (medicina para tratar la epilepsia)
- Anticoagulantes orales por ejemplo: warfarina (medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre)

Novartis Argentina S.A.
Folio 2018-20612473-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico M.N. 11621
Apoderado
página 3 de 7



- Glibenclamida (medicamento utilizado para tratar la diabetes)
- Colchicina (medicamento usado para tratar la gota y otra condición inflamatoria).

Administración de Lescol® XL con las comidas y bebidas

Usted puede tomar Lescol® XL con o sin los alimentos.

Pacientes de edad avanzada

Si usted tiene más de 70 años, es posible que el médico quiera averiguar si posee factores de riesgo de enfermedades musculares. Esto puede requerir análisis de sangre específicos.

Niños y adolescentes

Lescol® XL puede ser utilizado por pacientes de 9 años de edad o mayores.

Su médico le advertirá acerca de la dieta adecuada para su niño.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada, consulte a su médico antes de tomar Lescol® XL. No deberá tomar este medicamento si está embarazada.

Consulte a su médico antes de tomar Lescol® XL si usted se encuentra en período de lactancia. Lescol® XL no se deberá tomar durante el periodo de lactancia.

Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Tome las precauciones anticonceptivas adecuadas antes de tomar Lescol® XL.

Si queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, interrumpa la administración de Lescol® XL y acuda a su médico.

Su médico le informará acerca de los potenciales riesgos de tomar Lescol® XL durante el embarazo.

3. Forma de tomar Lescol® XL

Siga cuidadosamente las indicaciones de su médico. No se exceda de las dosis recomendadas.

Su médico le recomendará que siga una dieta baja en colesterol. Siga esta dieta mientras está tomando Lescol® XL.

¿Cuánto Lescol® XL tomar?

La dosis habitual para adultos es de 80 mg al día.

En niños (de 9 años de edad o mayores), la dosis habitual es de 20 a 80 mg por día.

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Lescol® XL podrá tomar.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico podrá indicarle aumentar o disminuir la dosis.

¿Cómo y cuándo tomar Lescol® XL?

Tome Lescol® XL por la noche o al acostarse, con o después de las comidas. Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jimenez
Dir. de Asesoría Regulatoria
Gestor Técnico M.N. 11521
Apoderado
3048-70052473-APN-DERM#ANMAT



Si se olvida tomar Lescol® XL

Tome una dosis ni bien lo recuerde.

No la tome si faltan menos de 4 horas para su dosis siguiente. En este caso, tome su dosis siguiente a la hora habitual.

No duplique la dosis para compensar la dosis que omitió.

Si usted toma mayor cantidad de Lescol® XL de la que debería

Si en forma accidental ingirió Lescol® XL en exceso, informe de inmediato a su médico. Usted puede requerir atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

Si interrumpe el tratamiento con Lescol® XL

Recuerde que Lescol® XL no curará su enfermedad sino que lo/la ayudará a controlarlo. Por consiguiente, debe continuar tomando Lescol® XL como se le indica para mantener su colesterol "malo" en niveles bajos. Sus niveles de colesterol deberán ser controlados en forma regular para determinar su progreso. Para mantener los beneficios de su tratamiento, no deberá dejar de tomar Lescol® XL a menos que su médico se lo indique.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Lescol® XL pueden experimentar reacciones adversas, aunque no todos se ven afectados.

Algunas reacciones adversas raras o muy raras pueden ser serias:

- Si usted tiene dolor muscular inexplicable, sensibilidad anormal o debilidad. Estos podrían ser signos tempranos de una severa alteración de la integridad muscular que puede ser contrarrestada con la suspensión del tratamiento tan pronto sea posible. Efectos similares han sido producidos por drogas de la misma familia (estatinas).
- Si tiene cansancio o fiebre inusuales, coloración amarillenta de la piel y conjuntivas, color oscuro de la orina (signos de hepatitis).
- Si tiene signos de reacciones cutáneas tales como erupciones cutáneas, urticaria, enrojecimiento, picazón, edematización (hinchazón) del rostro, párpados y labios.
- Si tiene hinchazón en la piel, dificultad respiratoria, mareos (signos de una reacción alérgica severa).
- Si nota que sangra o desarrolla hematomas con mayor facilidad que la habitual (signo de una disminución de las plaquetas).
- Si tiene la piel roja o amoratada (signo de inflamación vascular).
- Si tiene manchas coloradas difusas principalmente en la cara que se acompañan de cansancio, fiebre, náusea, pérdida del apetito (signos de reacción tipo lupus eritematoso).
- Si tiene dolor severo a nivel estomacal (signos de inflamación pancreática).

Novartis Argentina S.A.
Div. de Asuntos Regulatorios APN/DERM#ANMAT
Código de Verificación M.R. 11521
Apoderado



Si tiene alguno de estos signos o síntomas, consulte de forma inmediata con su médico.

Algunos efectos colaterales son frecuentes

Estas reacciones adversas pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

- Dificultad para dormir
- Cefaleas
- Malestar gástrico
- Dolor abdominal
- Nauseas
- Valores anormales en los análisis de sangre que evalúan la función muscular y hepática.

Si alguno de estos efectos lo afecta de forma severa, infórmelo a su médico.

Algunas reacciones adversas son muy raras

Estas reacciones adversas pueden afectar menos de 1 cada 10000 pacientes

- Hormigueo o adormecimiento de las manos o pies
- Sensibilidad alterada o disminuida

Si alguno de estos efectos lo afecta de forma severa, infórmelo a su médico.

Otras reacciones adversas

Otros efectos colaterales han ocurrido en un pequeño número de individuos, pero su frecuencia exacta es desconocida.

- Impotencia
- Dolor muscular de origen desconocido, sensibilidad o debilidad.

Si lo afecta de forma severa, por favor informe a su médico.

Si advierte alguna otra reacción adversa no mencionada en este prospecto, por favor, informe a su médico

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de a 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos de liberación prolongada.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iruizian
Dir. de Asuntos Regulatorios
C.P. 2008 3063 24.13 71021
Apoderado
DERM#ANMAT



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 44.153

® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Farmacéutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 11/Dic/2017

Tracking N°: N/A.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

IF-2018-20632473-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20632473-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 767-18-8 inf paciente lescol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.04 09:50:37 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.04 09:50:39 -03'00'