Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7362

BUENOS AIRES, 28 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015870-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto LESCOL / FLUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 20 mg; 40 mg, y LESCOL XL / FLUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 80 mg; autorizado por el Certificado N° 44.153.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 143 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 7362

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 75, desglosando de fojas 22 a 39, para la Especialidad Medicinal denominada LESCOL / FLUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 20 mg; 40 mg, y LESCOL XL / FLUVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 80 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.153, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-015870-11-3

DISPOSICIÓN Nº 7362

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

7 3 6 ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO
Novartis

Lescol® 20 mg y 40 mg Cápsulas
Lescol® XL Comprimidos de liberación prolongada
Fluvastatina

Venta bajo receta Industria Española

Fórmula cualitativa

Cada cápsula de LESCOL® 20 mg contiene:
Fluvastatina.....20 mg
(como sal sódica 21,06 mg)
Excipientes: (estearato de magnesio, bicarbonato sódico, talco, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, dióxido de titanio) c.s.

Cada cápsula de LESCOL® 40 mg contiene:
Fluvastatina.....40 mg
(como sal sódica 42,12 mg)
Excipientes: (estearato de magnesio, bicarbonato sódico, talco, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, dióxido de titanio) c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de LESCOL® XL contiene:
Fluvastatina.....80 mg
(como sal sódica 84,24 mg)
Excipientes: (celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, bicarbonato de potasio, povidona, estearato de magnesio, opadry amarillo) c.s.

Forma farmacéutica

Cápsulas y comprimidos de liberación prolongada para administración oral

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®/ LESCOL® XL está indicado como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, colesterol LDL, apo B, niveles de TG y para incrementar el colesterol HDL, en pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia mixta primarias (Fredrickson tipos IIa y IIb)
Población pediátrica
LESCOL®/ LESCOL® XL está indicado como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, colesterol LDL, apo B, niveles de TG y para incrementar el colesterol HDL en niños y adolescentes de 9 años y mayores con hipercolesterolemia familiar hipercolesterolémica.
Otras indicaciones
LESCOL®/ 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®/ LESCOL® XL está asimismo indicado para la prevención secundaria de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardíaca, infarto miocárdico no fatal, y revascularización

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

coronaria) en pacientes con enfermedad coronaria después del tratamiento coronario por cateterismo (angioplastia coronaria transluminal).

Características farmacológicas/propiedades

Acción Farmacológica

Fluvastatina es un agente reductor del colesterol hidrófilo y 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 esteroles (con inclusión del 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 del producto. La inhibición de la biosíntesis del colesterol reduce el colesterol en las células hepáticas, lo cual estimula la síntesis de los receptores de LDL (lipoproteínas de baja densidad), aumentando así la captación de partículas de LDL. Estos mecanismos se traducen finalmente en un descenso de la concentración plasmática del colesterol.
LESCOL®/ LESCOL® XL reduce el colesterol total, el C-LDL, la apolipoproteína B y los TG e incrementa los niveles de las 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 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 elentece 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: La 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: La fluvastatina es metabolizada principalmente en el hígado. Los principales componentes circulantes en sangre son la fluvastatina y un metabolito farmacológicamente inactivo, el ácido N-desisopropil-propiónico. Los metabolitos hidroxilados tienen una 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 la 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 la fluvastatina sobre isoenzimas comunes del CYP. La 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 el diclofenac, fenitoína, tolbutamida y warfarina, los datos clínicos indican que esta interacción es improbable.

Eliminación: Tras la administración de ^{3}H-fluvastatina a voluntarios sanos, la excreción de la radioactividad es del 6 % aprox. en la orina y el 93 % en las heces, representando la fluvastatina menos del 2 % de la radiactividad total excretada. El clearence plasmático (Cl) de la fluvastatina en el hombre se calcula en 1,8 ± 0,8 litros/min. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio no evidencian ningún signo de acumulación de la fluvastatina tras la administración de 80 mg al día. Tras la administración oral de 40 mg de LESCOL®, la vida media final de la fluvastatina es de 2,3 ± 0,9 hs.

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

Características observadas en pacientes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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 ancianos.

Ya que la fluvastatina se elimina principalmente por la vía biliar y experimenta un metabolismo presistémico importante, existe un potencial de acumulación del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática.

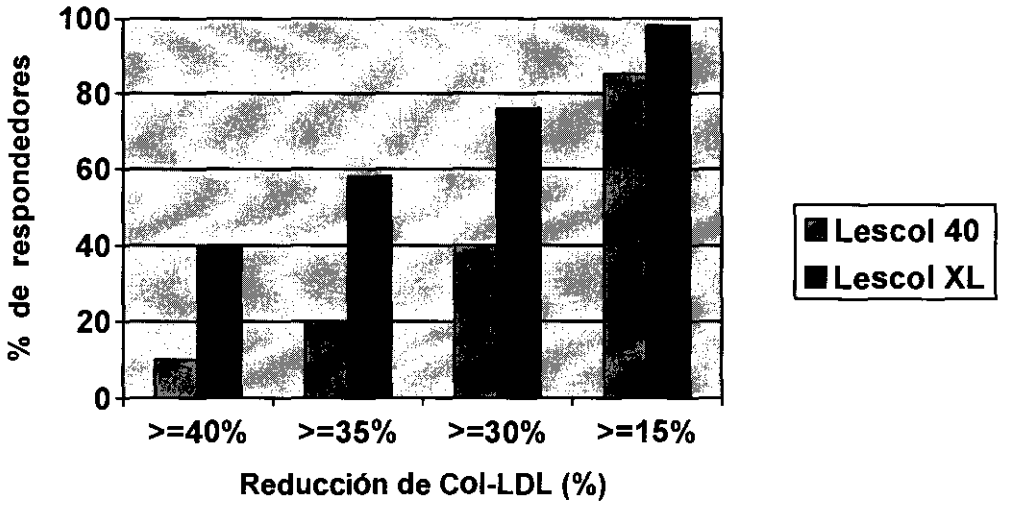
Estudios clínicos

En tres 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%)

Figura 1

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



En estos estudios LESCOL®/ LESCOL® XL redujo significativamente el colesterol total, el colesterol LDL, la Apo B y los triglicéridos e incrementó el colesterol 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 el LESCOL® XL produjo un significativo incremento en el colesterol 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

7362
MESA DE ENTRADAS
FOLIO 25
A.N.M.A.T.

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.

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 la 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, fueron tratados con fluvastatina 40 mg/día o placebo 429 pacientes. 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 la fluvastatina sobre los eventos adversos cardiovaculares 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 - 7mmol/L). En este estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, la 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 dos 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 LDL-C ≥190 mg/dL (4,9 mmol/L)
- o niveles de LDL-C ≥160 mg/dL (4,1 mmol/L) y uno 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 LDL-C 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 creatinina >1,5 veces superiores a los valores normales; CK o TSH en suero >2 veces superiores a los valores normales; IMC >30 Kg/m^2.
La dosis inicial de fluvastatina fue de 20 mg durante la primera semana con una titulación (a intervalos de 6 semanas) a 40 mg y luego a 80 mg (cápsulas de 40 mg dos 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.
La fluvastatina disminuyó en forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C, TG y Apo B y aumentó la HDL-C durante los 2 años de seguimiento (ver Tabla 3).

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Grosi
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

7362
A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

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

Estudio ZA 01 (prepuberal)	Inicio (mmol/L) N=29	Mes 24 (mmol/L) N=27	% promedio de cambio desde el inicio (IC 95%) N=27
LDL-C [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%)
HDL-C	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 postpuberal)	**Inicio (mmol/L) N=84**	**Mes 24 (mmol/L) N=84**	**% promedio de cambio desde el inicio (IC 95%) N=84**
LDL-C [Media (DE)]	6,0 (1,27)	4,1 (1,14)	-30,5% (-34.8%, -26.2%)
Colesterol total	7,7 (1,33)	5,8 (1,16)	-23,6% (-27,2%,-19,9%)
HDL-C	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 la fluvastatina en niños menores de 9 años. Estos estudios no permiten extrapolar los resultados cardiovasculares con la iniciación temprana de la terapia con estatina en niños.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La DL_{50} oral de fluvastatina es de > 2 g/Kg en ratones y de > 0,7 g/Kg en ratas aproximadamente.

Toxicidad a dosis repetidas

La inocuidad 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. La 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 dió lugar a concentraciones plasmáticas del fármaco del

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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 un 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 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 plasmáticas del fármaco del orden de 0,2, 10 y 21 veces la concentración plasmática media en el ser humano 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 la fluvastatina y no por un efecto genotóxico del fármaco. El aumento de la incidencia de los neoplasmas de las células foliculares de la tiroides en las ratas macho tratadas con fluvastatina parece ser consistente con los hallazgos propios de la especie con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. A diferencia de otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no se observaron aumentos, relacionados con el tratamiento, en la incidencia de adenomas o carcinomas hepáticos.

Mutagenicidad

No se observó evidencia de mutagenicidad *in vitro*, con o sin activación metabólica de hígado de rata, en los siguientes estudios: 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 cromosómicas en células de hámster chino V79, prueba de HGPRT en células de hámster chino V79. Tampoco se observaron signos de mutagenia *in vivo* en los ensayos de micronúcleos en ratas o ratones.

Toxicidad en la reproducción

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, la fluvastatina no ejerció ningún efecto adverso sobre el rendimiento de la fertilidad o la reproducción. Los estudios teratológicos en ratas (1, 12 y 36 mg/Kg) y conejos (0,05, 1, y 10 mg/Kg) 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 posparto 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, 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.

Posología - Modo de administración

LESCOL® se debe administrar con la cena o antes de irse a dormir independientemente de las comidas. LESCOL® XL se puede administrar como una única dosis en cualquier momento del día con o sin alimentos. LESCOL® y LESCOL® XL se deben tragar enteros con un vaso de agua. El

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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 realizaran a intervalos de 4 semanas o más. El efecto terapéutico de LESCOL®/ LESCOL® XL se mantiene con la administración prolongada.

Población destinataria general

Adultos

Antes de iniciar el tratamiento con LESCOL®/ 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 40 mg (1 cápsula de LESCOL® 40 mg una vez al día) u 80 mg (1 comprimido de liberación prolongada de LESCOL® XL 80 mg una vez al día o 1 cápsula de LESCOL® 40 mg dos veces al día). La dosis de 20 mg de fluvastatina (1 cápsula de LESCOL® de 20 mg) puede ser adecuada en casos leves. La dosis inicial debe ser individualizada según los niveles de C-LDL y la meta terapéutica que se desee alcanzar.

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

LESCOL®/ LESCOL® XL es eficaz en monoterapia. Existen datos que sustentan la eficacia y seguridad de fluvastatina en combinación con ácido nicotínico, colestiramina o fibratos.

Poblaciones especiales

Niños

Antes de iniciar el tratamiento con LESCOL®/ 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.

La dosis inicial debe ser individualizada según los niveles de C-LDL y la meta terapéutica 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. La dosis de 20 mg de fluvastatina (1 cápsula de LESCOL® de 20 mg) puede ser adecuada en casos leves.

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

Deterioro de la función renal

La fluvastatina es eliminada por el hígado y menos del 6% de la dosis administrada es excretada por la orina.

La farmacocinética de fluvastatina no se altera en pacientes con insuficiencia renal leve a severa. No es necesario el ajuste de la dosis en estos pacientes.

Deterioro de la función hepática

LESCOL®/ 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®/ 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 añosos (>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®/ LESCOL® XL está contraindicado en:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluvastatina o a uno de los excipientes.

En pacientes con enfermedad hepática activa o aumento persistente e inexplicado de los niveles de las transaminasas séricas.

Durante el embarazo y lactancia (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad").

Advertencias

Músculo esquelético

Los casos de miopatías descriptos 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 creatinin-fosfoquinasa (CPK) 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.

Determinación de Creatinin-fosfoquinasa

Actualmente no hay evidencia de la necesidad de determinaciones plasmáticas rutinarias de creatinin- fosfoquinasa u otras enzimas musculares en pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas. Si la creatinin- fosfoquinasa fuera determinada ésto 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 cosas dificultarían la interpretación de los resultados.

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 creatinin-fosfoquinasa 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 cinco veces por encima del límite superior normal), los niveles deben ser re-determinados para confirmar los resultados. Si las concentraciones iniciales de CK permanecen elevadas dentro de los 5 a 7 días posteriores (más de cinco veces por encima del límite superior normal) 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 cinco veces por encima del límite superior normal.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 50

- Si los síntomas musculares son severos y causan malestar 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 readministración de fluvastatina u otra estatina a dosis más bajas debe ser monitoreado muy de cerca.

Se han señalado casos de miopatía en pacientes que recibieron fármacos inmunosupresores (con inclusión de la ciclosporina) gemfibrozilo, 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 de casos aislados de miopatía luego de la comercialización, con la administración concomitante de fluvastatina con ciclosporina y fluvastatina con colchicina. LESCOL®/ LESCOL® XL debe utilizarse por lo tanto, con precaución en pacientes que reciben medicación de este tipo en forma concomitante (ver "Interacciones").

Población pediátrica

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

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

Precauciones

Función hepática

Como todos los fármacos reductores de los lípidos se recomienda llevar a cabo pruebas de la 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 muy raros casos, se observó una hepatitis posiblemente relacionada con el fármaco que se resolvió tras la interrupción del tratamiento.

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

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).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

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

Interacciones

<u>Interacciones con alimentos</u>

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 interactúe con el jugo de pomelo.

<u>Interacciones con drogas</u>

Efectos de otras drogas sobre la fluvastatina

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

P.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS

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

La administración concomitante de fluvastatina con bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate 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 el itraconazol y la eritromicina ejerce mínimos efectos sobre la biodisponibilidad de la fluvastatina. Dado que esta enzima está involucrada mínimamente en el metabolismo de la 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 fluvastatin 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 dos medicamentos.

Ciclosporina

Estudios en pacientes con transplante 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 la fluvastatina (AUC) y la concentración máxima ($C_{máx}$) aumentó dos 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.

Agentes fijadores de los 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 pretratados 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 dosis de fluvastatina puede ser necesario para asegurar una satisfactoria reducción de los niveles en 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 la fenitoína sobre la farmacocinética de fluvastatina indican que no es necesario el ajuste de dosis de fluvastatina cuando se coadministra con fenitoína.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

Drogas cardiovasculares

La administración concomitante de fluvastatina con propranolol, digoxina, losartan, clopidogrel o amplodipina 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 la fluvastatina sobre otras drogas

Ciclosporina

Ni LESCOL® (40 mg de fluvastatina) ni LESCOL® XL (80 mg de fluvastatina) coadministrados con la ciclosporina ejercieron efectos sobre la biodisponibilidad de ésta última (ver "Efectos de otras drogas sobre la fluvastatina").

Colchicinas

Se carece de información sobre interacciones farmacocinéticas entre la fluvastatina y las colquicinas. No obstante, con la coadministración 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 coadministración con la fluvastatina es relativamente limitada y carece de importancia clínica. Por ello, durante la coadministración con la 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.

Agentes antidiabéticos orales

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

En pacientes con diabetes tipo 2 no insulina dependientes tratados con glibenclamida (n=32) la administración de fluvastatina (40 mg dos veces al día durante 14 días) produjo un aumento promedio de la $C_{máx}$, ABC y $t_{1/2}$ de la glibenclamida de aproximadamente un 50%, 69% y 121% respectivamente. La glibenclamida (5 a 20 mg diarios) aumentó la $C_{máx}$ y ABC de la 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

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

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos efectivos. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta clase de drogas se deberá interrumpir la terapia.

Embarazo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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").

Lactancia

LESCOL®/ LESCOL® XL está contraindicado durante la lactancia (ver "Contraindicaciones").

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas a la droga 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 de seriedad decreciente, utilizando la siguiente convención (CIOMS III): muy común (≥ 1/10); común (≥ 1/100, < 1/10); poco común (≥ 1/1000, < 1/100); raro (≥ 1/10000, < 1/1000) muy raro (< 1/10000), incluyendo reportes aislados.
Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son síntomas gastrointestinales menores, insomnio y cefaleas.

Tabla 4

Sangre y sistema linfático	
Muy raro	trombocitopenia
Trastornos del sistema Inmunológico	
Raro	Reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria)
Muy raro	Reacción Anafiláctica
Trastornos siquiátricos	
Común	Insomnio
Sistema Nervioso	
Común	Cefaleas
Muy raro	parestesias, disestesias e hipoestesias, también asociados a trastornos hiperlipémicos
Trastornos vasculares	
Muy raro	Vasculitis
Trastornos Gastrointestinales	
Común:	náuseas, dolor abdominal, dispepsia
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	
Común	Aumento de la creatinin-fosfoquinasa, aumento de las transaminasas.

Otras reacciones adversas notificadas espontáneamente durante la farmacovigilancia y casos obtenidos de la literatura (frecuencia desconocida)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

7362
FOLIO 34
MESA DE ENTRADAS

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.

Población pediátrica
El perfil de seguridad de la fluvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota evaluada en dos 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.

Sobredosificación

En un estudio controlado con placebo que incluyó 40 pacientes hipercolesterolémicos, dosis de hasta 320 mg/día durante 2 semanas fue bien tolerada (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 sobredosis de LESCOL®/ LESCOL® XL.
Si existiera una sobredosificación se deberá tratar a los pacientes en forma sintomática y brindarle medidas de sostén. Deberían realizarse test para evaluar la función hepática y monitorearse los niveles de CK sérica.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011)4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

Lea completa y cuidadosamente esta información antes de tomar este medicamento.
Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.
Si tiene otras preguntas, por favor consulte a su médico.
Este medicamento ha sido recetado personalmente para usted y no deberá darlo a otras personas o utilizarlo para el tratamiento de otras enfermedades.
Si alguno de estos efectos adversos lo afecta de forma severa, o si observa algún efecto adverso no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

1. ¿Qué es LESCOL®/ LESCOL® XL y para qué se lo utiliza?

Qué es LESCOL®/ LESCOL® XL

La sustancia activa de las cápsulas de LESCOL® y los comprimidos de LESCOL® XL es la fluvastatina sódica.

LESCOL® se presenta en forma de cápsulas.

LESCOL® XL se presenta en forma de comprimidos.

Para qué se utiliza LESCOL®/ LESCOL® XL

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

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 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®/ LESCOL® XL.

Cómo funciona LESCOL®/ LESCOL® XL

Adultos

LESCOL®/ LESCOL® XL también retarda la progresión de la arterioesclerosis coronaria, que causa un espesamiento y un endurecimiento de la pared de las arterias coronarias y, eventualmente, una obstrucción.

Su doctor puede también prescribir LESCOL®/ 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.

2. Antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL

- Antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL, deberá iniciar una dieta hipocolesterolemiante estándar.
- Siga cuidadosamente todas las instrucciones brindadas por el médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.
- Lea las siguientes explicaciones antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL.

No tome LESCOL®/ LESCOL® XL

.- Si usted es hipersensible (alérgico/a) a la fluvastatina o alguno de los demás componentes de LESCOL®/ 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 amamantando.

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

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

Tenga especial cuidado con LESCOL®/ LESCOL® XL

- Si usted tiene una enfermedad hepática. Normalmente se realizarán pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con LESCOL®/ 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.
- Si tuvo problemas musculares con otro agente hipolipemiante.
- 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 36

- 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®/ LESCOL® XL.

Si sufre alguna de las condiciones anteriores, por favor, infórmeselo a su médico antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL.

Administración de LESCOL®/ LESCOL® XL con las comidas y bebidas

Usted puede tomar LESCOL®/ LESCOL® XL durante o fuera de las comidas.

Ancianos

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®/ 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®/ LESCOL® XL. No deberá tomar este producto si está embarazada
- Consulte a su médico antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL si usted se encuentra en período de lactancia. LESCOL®/ LESCOL® XL no se deberá tomar durante el periodo de lactancia.

Mujeres en edad fértil

- Tome las precauciones anticonceptivas adecuadas antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, interrumpa la administración de LESCOL®/ LESCOL® XL y acuda a su médico.
- Su médico le informará acerca de los potenciales riesgos de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL durante el embarazo.

Conducción de vehículos y manejo de maquinarias

No existe información sobre los efectos de LESCOL®/ LESCOL® XL sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinarias.

Administración de otros medicamentos

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

LESCOL®/ LESCOL® XL puede ser tomado solo o junto con otros hipocolesterolemiantes recetados por su médico.

- Después de la toma de una resina (por ejemplo, colestiramina), aguarde como mínimo 4 horas antes de tomar LESCOL®/ LESCOL® XL.
- Informe a su médico si recibe alguno de los siguientes fármacos:

- Ciclosporina (medicamento inmunosupresor)
- Fibratos (por ej. Gemfibrozil), ácido nicotínico o secuestrantes de ácidos biliares (medicamentos utilizados para disminuir el colesterol malo)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

- 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)
- Glibenclamida (un medicamento utilizado para tratar la diabetes)
- Colchicina

3. Cómo tomar LESCOL®/ 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®/ LESCOL® XL

Cuánto LESCOL®/ LESCOL® XL tomar

El rango de dosis habitual para adultos es de 40 a 80 mg al día.

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

También se puede recomendar en ciertos casos leves 20 mg una vez al día.

Su médico le dirá exactamente cuantas cápsula o comprimidos de LESCOL®/ LESCOL® XL podrá tomar.

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

Como y cuando tomar LESCOL®/ LESCOL® XL

Tome LESCOL®/ LESCOL® XL por la noche o al acostarse, con o después de las comidas, y tómelo entero con un vaso de agua.

Si usted olvida tomar LESCOL®/ 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®/ LESCOL® XL de la que debería

Si en forma accidental ingirió LESCOL®/ LESCOL® XL en exceso informe de inmediato a su médico o acuda al hospital más próximo.

Si interrumpe el tratamiento con LESCOL®/ LESCOL® XL

Recuerde que LESCOL®/ LESCOL® XL no curará su trastorno sino que lo/la ayudará a controlarlo. Por consiguiente, debe continuar tomando LESCOL®/ 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®/ LESCOL® XL a menos que su médico se lo indique.

4. Posibles efectos colaterales

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con LESCOL®/ LESCOL® XL pueden experimentar efectos colaterales, aunque no todos se ven afectados.

Algunos efectos colaterales raros o muy raros pueden ser serios:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

7362
MESA DE ENTRADAS
FOLIO
A.N.M.A.T.

- Si usted tiene dolor muscular, sensibilidad anormal o debilidad inexplicables. 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, nausea, pérdida del apetito (signos de reacción tipo lupus eritematoso).
- Si tiene dolor severo a nivel estomacal (signos de inflamación pancreática).

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

Algunos efectos colaterales son comunes

Estos efectos colaterales pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

- Dificultad para dormir
- Cefaleas
- Malestar gástrico
- Dolor abdominal
- Nausea
- 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.

Algunos efectos colaterales son muy raros

Estos efectos colaterales pueden afectar menos de 1 cada 10000 pacientes

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

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

Otros efectos colaterales

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

- Impotencia

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

Si advierte algún otro efecto colateral no mencionado en este folleto, por favor, informe a su médico

Conservación de LESCOL®/ LESCOL® XL

- No conserve LESCOL® cápsulas a una temperatura superior a los 25°C, para protegerlos del calor.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

- Conserve LESCOL® XL comprimidos a una temperatura inferior a 30°C.
- Deje su cápsula de LESCOL®/comprimido de LESCOL® XL en el blister hasta que deba tomarlo, para protegerlo de la humedad.
- No utilice LESCOL®/ LESCOL® XL después de la fecha de vencimiento.
- No lo guarde fuera del envase original
- Mantenga LESCOL®/ LESCOL® XL fuera del alcance y la vista de los niños.

Presentaciones

LESCOL® 20 mg, LESCOL® 40 mg

Público: Envases conteniendo 14, 21, 28 y 30 cápsulas.

Hospitalario: Envases conteniendo 56 y 112 cápsulas.

LESCOL® XL comprimidos de liberación prolongada: Envases conteniendo 7, 14, 28, 30 y 70 comprimidos de liberación prolongada

Precauciones para conservación

LESCOL® 20 y 40 mg (cápsulas)
No conservar a temperaturas superiores a los 25°C. Las cápsulas deben mantenerse en el blister hasta el momento de su utilización.

LESCOL® XL (comprimidos de liberación prolongada)
Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Las tabletas deben mantenerse en el blister hasta el momento de su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 44153

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC -
Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

® Marca Registrada

BPI/BDI. 07/07/2011

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada