

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dyslipidémies

Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate.

Prévention secondaire des maladies coronariennes

Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

Dyslipidémies

Avant d'instaurer un traitement par LESCOLE, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, qui devra être poursuivi pendant le traitement.

Les posologies initiales et d'entretien doivent être adaptées en fonction du taux initial de LDL-C et de l'objectif thérapeutique à atteindre.

Les posologies recommandées varient de 20 à 80 mg/jour. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C < 25%, une dose initiale de 20 mg peut être utilisée sous forme d'une gélule prise le soir. Pour les patients nécessitant une diminution du LDL-C ≥ 25%, la posologie initiale recommandée est de 40 mg sous forme d'une gélule prise le soir. La dose peut être augmentée à 80 mg par jour, administrée en prise unique (un comprimé de LESCOLE L.P.) à tout moment de la journée ou en une gélule de 40 mg prise deux fois par jour (une le matin et une le soir).

L'effet hypolipémiant maximum à une dose donnée est observé dans un délai de 4 semaines. Les adaptations posologiques doivent être effectuées à intervalles d'au moins 4 semaines.

Prévention secondaire des maladies coronariennes

Chez les patients présentant une pathologie coronaire et ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée, la posologie appropriée est de 80 mg par jour.

LESCOLE est efficace en monothérapie. Lorsque LESCOLE est associé à la cholestyramine ou à d'autres résines, il doit être administré au moins 4 heures après la résine pour éviter une interaction significative due à la fixation du médicament sur la résine. Lorsqu'une administration concomitante avec un fibraté ou de la niacine est nécessaire, le bénéfice et le risque de ce traitement concomitant doivent être évalués avec soin (voir rubrique 4.5 pour une utilisation avec les fibrates ou la niacine).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Avant d'instaurer un traitement par LESCOL chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard, et doivent le poursuivre pendant toute la durée du traitement.

La posologie initiale recommandée est d'une gélule de LESCOL 20 mg. Les adaptations posologiques doivent être effectuées à intervalles de 6 semaines. Les doses doivent être adaptées en fonction du taux initial de LDL-C et de l'objectif thérapeutique recommandé à atteindre. La posologie maximale est de 80 mg par jour administrée soit sous forme de gélules de LESCOL 40 mg deux fois par jour ou d'un comprimé de LESCOL L.P. 80 mg une fois par jour.

L'utilisation de la fluvastatine en association avec l'acide nicotinique, la cholestyramine ou les fibrates chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

LESCOL a été étudié uniquement chez les enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Altération de la fonction rénale

LESCOL est éliminé par le foie, et moins de 6 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines. La pharmacocinétique de la fluvastatine n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ces patients, toutefois, en raison de l'expérience limitée avec des doses supérieures à 40 mg/jour en cas d'altération sévère de la fonction rénale (CICr <0,5 ml/sec ou 30 ml/min), ces doses doivent être initiées avec précaution.

Altération de la fonction hépatique

LESCOL est contre-indiqué chez les patients présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Mode d'administration

Les gélules de LESCOL et les comprimés de LESCOL L.P. peuvent être pris au cours ou en dehors des repas et doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

LESCOL est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la fluvastatine ou à l'un des excipients ;
- chez les patients présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8) ;
- pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

Comme avec les autres traitements hypolipémiants, il est recommandé de contrôler la fonction hépatique chez tous les patients avant l'instauration du traitement, ainsi que 12 semaines après le début du traitement ou lors d'une augmentation de la posologie et périodiquement par la suite. Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation persistante de l'aspartate aminotransférase ou de l'alanine aminotransférase supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale. De très rares cas d'hépatites possiblement liés avec le médicament et réversibles après l'arrêt du traitement ont été observés.

LESCOL doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pathologies hépatiques ou de consommation importante d'alcool.

Effets musculaires

De rares cas de myopathie ont été rapportés avec la fluvastatine. De très rares cas de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Chez les patients présentant des myalgies diffuses inexpliquées, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, et/ou une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK), il convient de rechercher une éventuelle myopathie, myosite ou rhabdomyolyse. Par conséquent, il doit être recommandé aux patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, notamment si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.

Dosage de la créatine kinase

Il ne semble pas actuellement nécessaire de surveiller en routine les taux plasmatiques de CK totale ou d'autres enzymes musculaires chez les patients asymptomatiques traités par statines. Si le dosage de la CK doit être effectué, il ne doit pas être effectué après un effort physique intense ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CK, car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile.

Avant le traitement

Comme avec toutes les autres statines, la fluvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse et de ses complications. Le dosage de la créatine kinase doit être pratiqué avant l'instauration du traitement par la fluvastatine dans les cas suivants :

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de pathologies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate.
- Alcoolisme.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ce dosage doit être envisagée, en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse.

Dans ces situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport à ses bénéfices potentiels et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux initiaux de CK sont significativement augmentés (plus de 5 fois la LSN), un deuxième dosage doit être effectué dans les 5 à 7 jours suivants pour confirmer les résultats. Si les taux initiaux de CK restent significativement élevés (plus de 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

En cas d'apparition de symptômes musculaires tels que douleur, faiblesse ou crampes chez des patients recevant de la fluvastatine, un dosage des taux de CK doit être effectué. Si ces taux sont significativement élevés (plus de 5 fois la LSN), le traitement doit être arrêté.

Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne dans la vie quotidienne, l'interruption du traitement doit être envisagée, même si les taux de CK sont \leq à 5 fois la LSN.

Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK se normalisent, une réintroduction de la fluvastatine ou d'une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance étroite.

Une augmentation du risque de myopathie a été rapportée chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs (y compris la ciclosporine), des fibrates, de l'acide nicotinique ou de l'érythromycine en association avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des cas isolés de myopathie ont été rapportés après la commercialisation du médicament lors de l'administration concomitante de fluvastatine avec de la ciclosporine, et de la fluvastatine avec de la colchicine. LESCOLE doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant ce type de traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les patients de moins de 18 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées sur une période supérieure à deux ans. Aucune donnée concernant le développement physique, intellectuel et sexuel en cas de traitement au long cours n'est disponible. L'efficacité à long terme du traitement par LESCOLE pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

La fluvastatine n'a été étudiée que chez des enfants âgés de 9 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubrique 5.1 pour des informations détaillées). L'expérience étant très limitée chez les enfants prépubères, les risques et bénéfices potentiels doivent être évalués soigneusement avant l'instauration du traitement.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Aucune donnée concernant l'utilisation de la fluvastatine chez les patients présentant une pathologie très rare appelée hypercholestérolémie familiale homozygote n'est disponible.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Fibrates et niacine

L'administration concomitante de fluvastatine et de bézafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate ou de niacine (acide nicotinique) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité de la fluvastatine ou sur celle des autres agents hypolipémiants. Cependant, un risque accru de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ayant été observé chez les patients recevant des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec ces molécules, le bénéfice et le risque de ces traitements concomitants doivent être soigneusement évalués et ces associations doivent être utilisées uniquement avec prudence (voir rubrique 4.4).

Colchicine

Une myotoxicité, incluant des douleurs et une faiblesse musculaires ainsi qu'une rhabdomyolyse, ont été rapportés dans des cas isolés après administration concomitante de colchicine. Le bénéfice et le risque de ce traitement concomitant doivent être évalués avec soin et cette association doit être utilisée uniquement avec prudence (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine

Les études réalisées chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale indiquent que la biodisponibilité de la fluvastatine (jusqu'à 40 mg/jour) n'est pas augmentée de façon cliniquement significative chez les patients sous doses stables de ciclosporine. Les résultats d'une autre étude au cours de laquelle les comprimés de LESCOL L.P. (80 mg de fluvastatine) ont été administrés à des patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine à doses stables ont montré que l'exposition à la fluvastatine (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) ont doublé par rapport aux données historiques observées chez des sujets sains. Bien que ces élévations des concentrations de fluvastatine n'étaient pas cliniquement significatives, cette association doit être utilisée avec prudence. Le traitement par fluvastatine doit être instauré et maintenu à la dose la plus faible possible en cas d'association avec la ciclosporine.

Les gélules de LESCOL (40 mg de fluvastatine) et les comprimés de LESCOL L.P. (80 mg de fluvastatine) administrés de façon concomitante avec la ciclosporine n'ont aucun effet sur la biodisponibilité de la ciclosporine.

Warfarine et autres dérivés coumariniques

Chez les volontaires sains, l'utilisation de fluvastatine et de warfarine (dose unique) n'a pas fait diminuer les concentrations plasmatiques de la warfarine ni modifié le temps de prothrombine, par rapport à l'administration de warfarine seule.

Cependant, des cas isolés d'épisodes hémorragiques et/ou d'augmentation du temps de prothrombine ont été rapportés très rarement chez des patients sous fluvastatine recevant de façon concomitante de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques. Il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la fluvastatine, ou lors de toute modification de la posologie chez les patients recevant de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

Rifampicine

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains ayant reçu préalablement de la rifampicine a entraîné une diminution d'environ 50 % de la biodisponibilité de la fluvastatine. Même si on ne dispose actuellement d'aucune donnée clinique indiquant une diminution de l'efficacité hypolipémiante de la fluvastatine, un ajustement posologique de la fluvastatine peut être nécessaire chez les patients devant recevoir un traitement au long cours par la rifampicine (par exemple pour traiter une tuberculose), pour assurer une réduction satisfaisante de la lipémie.

Antidiabétiques oraux

Chez les patients recevant des sulfamides hypoglycémiant par voie orale (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) pour le traitement d'un diabète non insulino-dépendant (type 2) (DNID), l'ajout de fluvastatine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives du contrôle glycémique. Chez les patients diabétiques de type 2 traités par le glibenclamide (n = 32), l'administration de fluvastatine (40 mg deux fois par jour pendant 14 jours) a augmenté les valeurs moyennes de la C_{max}, de l'ASC et du t_{1/2} du glibenclamide d'environ 50 %, 69 % et 121 %, respectivement. Le glibenclamide (5 à 20 mg par jour) a augmenté la C_{max} et l'ASC moyennes de la fluvastatine de 44 % et 51 % respectivement. Il n'a pas été observé dans cette étude de modification des taux de glucose, d'insuline et de peptide C. Cependant, les patients recevant un traitement concomitant par le glibenclamide (glyburide) et la fluvastatine doivent continuer à être surveillés de façon appropriée si la posologie de la fluvastatine est augmentée à 80 mg par jour.

Chélateurs des acides biliaires

La fluvastatine doit être administrée au moins 4 heures après la résine (par exemple cholestyramine), pour éviter une interaction significative due à la fixation du médicament sur la résine.

Fluconazole

L'administration de fluvastatine à des volontaires sains prétraités par du fluconazole (un inhibiteur du CYP 2C9), a augmenté l'exposition et la concentration maximale de la fluvastatine d'environ 84 % et 44 %. Bien qu'aucun signe clinique de modification du profil de tolérance de la fluvastatine chez les patients prétraités par le fluconazole pendant 4 jours n'a été mis en évidence, la prudence est requise en cas d'administration concomitante de fluvastatine avec le fluconazole.

Antagonistes des récepteurs histaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration concomitante de fluvastatine avec la cimétidine, la ranitidine ou l'oméprazole augmente la biodisponibilité de la fluvastatine sans toutefois qu'il y ait de répercussion clinique.

Phénytoïne

L'importance des modifications pharmacocinétiques de la phénytoïne lors de l'administration concomitante avec la fluvastatine, est relativement faible et non cliniquement significative. Par conséquent, une surveillance régulière des taux plasmatiques de phénytoïne est suffisante lors de l'administration concomitante avec la fluvastatine.

Médicaments cardiovasculaires

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative ne se produit en cas d'administration concomitante de la fluvastatine avec le propranolol, la digoxine, le losartan ou l'amlodipine. Selon les données pharmacocinétiques, aucune surveillance ni adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de la fluvastatine avec ces médicaments.

Itraconazole et érythromycine

L'administration concomitante de fluvastatine et d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que l'itraconazole et l'érythromycine, a des effets minimes sur la biodisponibilité de la fluvastatine. Etant donné l'implication minime de cette enzyme dans le métabolisme de la fluvastatine, il semble peu probable que d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ciclosporine) modifient la biodisponibilité de la fluvastatine.

Jus de pamplemousse

Etant donné l'absence d'interaction de la fluvastatine avec d'autres substrats du CYP3A4, une interaction entre la fluvastatine et le jus de pamplemousse n'est pas attendue.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la fluvastatine pendant la grossesse.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase diminuant la synthèse du cholestérol et possiblement d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, leur administration chez la femme enceinte pourrait avoir des effets délétères sur le fœtus. Par conséquent, LESCOL est contre-indiqué en cas de grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par LESCOL, le traitement doit être interrompu.

Allaitement

Selon des données non cliniques, l'excrétion de la fluvastatine dans le lait maternel est possible. Les données sur les effets de la fluvastatine chez les nouveau-nés et les nourrissons sont insuffisantes.

LESCOL est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux légers, des insomnies et des céphalées.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare :	Thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Insomnies
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Très rare :	Paresthésies, dysesthésies, hypoesthésies connues également pour être associées aux troubles hyperlipidémiques sous-jacents
Affections vasculaires	
Très rare :	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées
Très rare :	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Très rare :	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité de type éruption cutanée, urticaire
Très rare :	Autres réactions cutanées (par exemple eczéma, dermatite, exanthème bulleux), œdème du visage, angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare :	Myalgie, faiblesse musculaire, myopathie
Très rare :	Rhabdomyolyse, myosite, réactions de type lupus érythémateux

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles du sommeil, y compris insomnies et cauchemars,
- perte de mémoire,
- troubles sexuels,
- dépression,
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le profil de sécurité d'emploi de la fluvastatine évalué dans deux études cliniques non comparatives en ouvert conduites chez 114 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans et présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote est comparable à celui observé chez les adultes. Aucun effet n'a été observé sur la croissance et le développement sexuel dans les deux études cliniques. Toutefois, la capacité des études à détecter un éventuel effet du traitement sur ces paramètres était faible.

Paramètres de laboratoire

Des anomalies biochimiques de la fonction hépatique ont été associées aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et à d'autres médicaments hypolipémiants. Selon les analyses poolées des études cliniques contrôlées, des élévations confirmées de l'alanine aminotransférase ou de l'aspartate aminotransférase supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 0,2 % des patients sous gélules de fluvastatine 20 mg/jour, 1,5 % à 1,8 % des patients sous gélules de fluvastatine 40 mg/jour, 1,9 % des patients sous comprimés de fluvastatine L.P. 80 mg/jour et 2,7 % à 4,9 % des patients sous gélules de fluvastatine 40 mg deux fois par jour. Ces anomalies biochimiques ont été asymptomatiques chez la majorité des patients. Des élévations marquées du taux de CK supérieures à 5 fois la LSN ont été observées chez un très petit nombre de patients (0,3 à 1,0 %).

4.9. Surdosage

Les données concernant un surdosage de fluvastatine sont limitées à ce jour. Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de LESCOL. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures appropriées doivent être mises en place si nécessaire. Les paramètres hépatiques et les taux sériques de CK doivent être surveillés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10A A04.

La fluvastatine, molécule de synthèse possédant des propriétés hypocholestérolémiantes, est un inhibiteur compétitif de la HMG-CoA réductase, enzyme responsable de la conversion de la HMG-CoA en mévalonate, un précurseur des stérols, incluant le cholestérol. La fluvastatine exerce son principal effet au niveau du foie et constitue principalement un racémique de deux érythro-énantiomères dont l'un est responsable de l'activité pharmacologique. L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol diminue le taux de cholestérol dans les cellules hépatiques, ce qui stimule la synthèse de récepteurs des LDL et augmente ainsi la captation de particules de LDL. Le résultat final de ces mécanismes est une diminution du taux plasmatique du cholestérol.

LESCOL induit une réduction du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation du HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie et une dyslipidémie mixte.

Dans 12 études contrôlées contre placebo conduites chez des patients présentant une hyperlipoprotéïnémie de type IIa ou IIb, LESCOL a été administré en monothérapie chez 1 621 patients à la posologie quotidienne de 20 mg, 40 mg et 80 mg (40 mg deux fois par jour) pendant au moins 6 semaines. L'analyse à la semaine 24 a montré que des doses quotidiennes de 20 mg, 40 mg et 80 mg induisaient de façon dose-dépendante des réductions du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo B et des triglycérides ainsi qu'une augmentation du HDL-C (voir tableau 2).

LESCOL L.P. a été administré à plus de 800 patients dans trois études pivots d'une durée de 24 semaines sous traitement actif et a été comparé à LESCOL 40 mg une fois ou deux fois par jour. Administré en une dose quotidienne unique de 80 mg, LESCOL L.P. a réduit significativement les taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides (TG) et d'Apo B (voir tableau 2).

La réponse thérapeutique est observée dans les deux semaines suivant le début du traitement et la réponse maximale est atteinte dans les quatre semaines. La diminution médiane du LDL-C a été de 38 % après 4 semaines de traitement et de 35 % à la semaine 24 (fin de l'étude). Des augmentations significatives du HDL-C ont également été observées.

Tableau 2 Modifications médianes en pourcentage des paramètres lipidiques à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales

Etudes contrôlées contre placebo (LESCOL) et contre comparateur actif (LESCOL L.P.)

DOSE	cholestérol total		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
TOUS PATIENTS										
LESCOL 20 MG ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
LESCOL 40 MG ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
LESCOL 40 MG EN DEUX PRISES QUOTIDIENNES ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
LESCOL L.P. 80 MG ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
TAUX INITIAL DE TG ≥ 200 MG/DL										
LESCOL 20 MG ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
LESCOL 40 MG ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
LESCOL 40 MG EN DEUX PRISES QUOTIDIENNES ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
LESCOL L.P. 80 MG ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Lescol : données issues de 12 études cliniques contrôlées contre placebo

² Lescol L.P. 80 mg, comprimé : données issues de 3 études contrôlées de 24 semaines

Dans l'étude Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), l'effet de la fluvastatine sur l'athérosclérose coronarienne a été évalué par angiographie coronaire quantitative chez des hommes et femmes (âgés de 35 à 75 ans) présentant une pathologie coronaire et ayant un taux initial de LDL-C de 3,0 à 4,9 mmol/l (115 à 190 mg/dl). Dans cette étude clinique randomisée en double aveugle, 429 patients ont reçu la fluvastatine à raison de 40 mg par jour ou le placebo. Les angiographies coronaires quantitatives ont été évaluées au début de l'étude et après 2,5 ans de traitement et elles étaient évaluables chez 340 patients sur 429. Le traitement par la fluvastatine a ralenti la progression des lésions d'athérosclérose coronaire de 0,072 mm (intervalles de confiance à 95 % pour la différence entre les traitements : -0,1222 mm à -0,022 mm) pendant 2,5 ans, comme cela a été mesuré par la modification du diamètre luminal minimal (fluvastatine -0,028 mm *versus* placebo -0,100 mm). Aucune corrélation directe entre les résultats angiographiques et le risque d'évènements cardiovasculaires n'a été démontrée.

Dans l'étude Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), l'effet de la fluvastatine sur les événements indésirables cardiaques majeurs (EICM c'est-à-dire décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal et revascularisation coronaire) a été évalué chez des patients présentant une maladie coronaire et qui avaient eu dans un premier temps une intervention coronarienne percutanée réussie. L'étude incluait des hommes et femmes (âgés de 18 à 80 ans) ayant un taux initial de cholestérol total compris entre 3,5 et 7,0 mmol/l (135 à 270 mg/dl).

Dans cette étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, la fluvastatine (n = 844) administrée à raison de 80 mg par jour pendant 4 ans, a réduit significativement le risque de premier événement indésirable cardiaque majeur de 22 % (p = 0,013) par rapport au placebo (n = 833). Le critère primaire d'évaluation de survenue des événements indésirables cardiaques majeurs a été retrouvé chez 21,4% des patients traités par la fluvastatine *versus* 26,7% des patients traités par placebo (différence de risque absolu : 5,2%; 95% IC : 1,1 à 9,3). Ces effets bénéfiques ont été particulièrement notables chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une atteinte plurivasculaire.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La sécurité d'emploi et l'efficacité de LESCOL et de LESCOL L.P. chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 16 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans deux études cliniques en ouvert non contrôlées d'une durée de 2 ans. Au total, 114 patients (66 garçons et 48 filles) ont été traités par la fluvastatine, administrée sous forme de gélules de LESCOL (20 mg par jour à 40 mg deux fois par jour) ou de comprimé à libération prolongée de LESCOL L.P. 80 mg, une fois par jour, selon un schéma d'adaptation posologique basé sur la baisse de LDL-C.

La première étude a été menée chez 29 garçons prépubères âgés de 9 à 12 ans qui avaient un taux de LDL-C supérieur au 90ème percentile pour l'âge, et dont un parent était atteint d'hypercholestérolémie primaire et qui avaient des antécédents familiaux de cardiopathie ischémique prématurée ou de xanthomes tendineux.

Le taux initial moyen de LDL-C était de 226 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 137-354 mg/dl, soit 3,6-9,2 mmol/l). Chez tous les patients, le traitement a été instauré avec des gélules de LESCOL à raison de 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (40 mg deux fois par jour) pour atteindre un taux cible de LDL-C de 96,7 à 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l à 3,2 mmol/l).

La seconde étude a été menée chez 85 garçons et filles âgés de 10 à 16 ans, qui avaient un taux de LDL-C > 190 mg/dl (soit 4,9 mmol/l) ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un ou plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne, ou un taux de LDL-C > 160 mg/dl (soit 4,1 mmol/l) et un défaut du récepteur LDL confirmé. Le taux initial moyen de LDL-C était de 225 mg/dl, soit 5,8 mmol/l (intervalle : 148-343 mg/dl, soit 3,8-8,9 mmol/l). Tous les patients ont débuté le traitement avec des gélules de LESCOL 20 mg par jour, avec des adaptations de la posologie toutes les 6 semaines jusqu'à la dose de 40 mg par jour puis 80 mg par jour (comprimés de LESCOL 80 mg L.P.) pour atteindre un taux cible de LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patients étaient en période pubertaire ou pubères (n = 69 patients évalués pour l'efficacité).

Dans la première étude (chez des garçons prépubères), LESCOL administré à raison de 20 mg à 80 mg par jour a induit des réductions des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-C de respectivement 21 % et 27 %. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 161 mg/dl, soit 4,2 mmol/l (intervalle : 74-336 mg/dl, soit 1,9-8,7 mmol/l). Dans la seconde étude (chez des garçons et filles en période pubertaire ou pubères), des doses quotidiennes de 20 mg à 80 mg de LESCOL ont induit des réductions des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-C de respectivement 22 % et 28 %. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 159 mg/dl, soit 4,1 mmol/l (intervalle : 90-295 mg/dl, soit 2,3-7,6 mmol/l).

Chez la majorité des patients des deux études (83 % dans la première étude et 89 % dans la seconde), la posologie a été augmentée à la dose quotidienne maximale de 80 mg. A la fin de l'étude, 26 % à 30 % des patients des deux études avaient atteint le taux cible de LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une solution chez des volontaires à jeun, la fluvastatine est absorbée rapidement et complètement (98 %). Après administration orale de LESCOL L.P., la vitesse d'absorption de la fluvastatine est ralentie d'environ 60 % par rapport aux gélules tandis que le temps de séjour moyen est augmenté d'environ 4 heures. Son absorption est moindre si les sujets ne sont pas à jeun.

Distribution

La fluvastatine agit principalement sur le foie qui est également le site principal de son métabolisme. La biodisponibilité absolue évaluée à partir des concentrations sanguines systémiques est de 24 %.

Le volume apparent de distribution (V_z/f) est de 330 litres. Plus de 98 % de la fluvastatine présente dans la circulation systémique sont liés aux protéines plasmatiques, et cette liaison n'est pas affectée par la concentration de la fluvastatine ou par la warfarine, l'acide salicylique ou le glyburide.

Biotransformation

La fluvastatine est métabolisée principalement par le foie. Les principaux composés présents dans le sang sont la fluvastatine et un métabolite pharmacologiquement inactif, l'acide N-désisopropyl-propionique. Les métabolites hydroxylés ont une activité pharmacologique, mais ne sont pas retrouvés dans le sang. La biotransformation de la fluvastatine utilise plusieurs voies différentes du cytochrome P450 (CYP450) et le métabolisme de la fluvastatine est donc relativement insensible à l'inhibition du CYP450.

La fluvastatine n'a inhibé que le métabolisme des composés métabolisés par le CYP2C9. Malgré l'interaction compétitive potentielle entre la fluvastatine et les composés constituants des substrats du CYP2C9 tels que le diclofénac, la phénytoïne, le tolbutamide et la warfarine, les données cliniques indiquent que cette interaction est improbable.

Elimination

Après l'administration de 3H-fluvastatine à des volontaires sains, l'excrétion de la radioactivité est d'environ 6 % dans les urines et de 93 % dans les fèces, et la fluvastatine représente moins de 2 % de la radioactivité totale excrétée. Chez l'homme, la clairance plasmatique de la fluvastatine est de $1,8 \pm 0,8$ l/min. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre ne montrent pas d'accumulation de la fluvastatine après l'administration d'une dose de 80 mg par jour. Après administration orale de 40 mg de LESCOL, la demi-vie d'élimination terminale de la fluvastatine est de $2,3 \pm 0,9$ heures.

Caractéristiques chez les patients

Les concentrations plasmatiques de la fluvastatine ne varient pas en fonction de l'âge ou du sexe dans la population générale. Une augmentation de la réponse au traitement a toutefois été observée chez la femme et le sujet âgé. La fluvastatine étant éliminée essentiellement par voie biliaire et étant susceptible de subir un métabolisme pré-systémique significatif, il existe un risque d'accumulation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez l'enfant.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles, y compris les études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicologie en administration répétée, de cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont pas montré d'autres risques pour les patients que ceux attendus du fait du mécanisme d'action pharmacologique. Diverses modifications communes aux inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ont été observées dans les études de toxicologie. Selon les observations cliniques, les contrôles de la fonction hépatique sont déjà recommandés (voir rubrique 4.4). Toute autre toxicité observée chez l'animal était soit non pertinente pour une utilisation chez l'homme, soit était survenue à des niveaux d'exposition largement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme, et avait peu de signification clinique. Malgré les considérations théoriques concernant le rôle du cholestérol dans le développement embryonnaire, les études chez l'animal n'ont pas révélé de potentiel embryotoxique et tératogène de la fluvastatine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LESCOL 40 mg, gélule
Fluvastatine sodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que LESCOL 40 mg, gélule et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LESCOL 40 mg, gélule ?
3. Comment prendre LESCOL 40 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LESCOL 40 mg, gélule ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE LESCOL 40 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

LESCOL contient de la fluvastatine sodique comme substance active qui appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de statines, qui sont des médicaments diminuant le taux de lipides : ils diminuent les graisses (les lipides) de votre sang. Ils sont utilisés chez les patients pour lesquels le régime alimentaire et l'exercice seuls ne suffisent pas.

Indications thérapeutiques

- LESCOL est un médicament utilisé **pour traiter l'augmentation des graisses dans le sang des adultes**, en particulier le cholestérol total ainsi que le LDL cholestérol appelé « mauvais » cholestérol, qui est associée avec une augmentation du risque de maladie cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux :
 - chez les patients adultes présentant des niveaux élevés de cholestérol dans le sang,
 - chez les patients adultes présentant des niveaux élevés de cholestérol et de triglycérides dans le sang (un autre type de graisse dans le sang).
- Votre médecin peut également prescrire LESCOL pour prévenir d'autres événements cardiaques graves (crise cardiaque par exemple) chez les patients ayant déjà subi une intervention de cathétérisme cardiaque, avec une intervention au niveau des vaisseaux du cœur.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LESCOL 40 mg, gélule ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Suivez attentivement toutes les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations qui figurent dans cette notice.

Lisez les informations suivantes avant de prendre LESCOL.

Contre-indications

Ne prenez jamais LESCOL 40 mg, gélule :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la fluvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans LESCOL listés à la rubrique 6 de cette notice ;
- si vous avez des troubles du foie, ou si vous avez des taux élevés persistants et inexpliqués de certaines enzymes du foie (transaminases) ;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir « Grossesse et allaitement »).

Si l'une de ces situations vous concerne, ne prenez pas LESCOL et parlez-en à votre médecin.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec LESCOL 40 mg, gélule :

- si vous avez eu précédemment une maladie du foie. Un bilan du foie est normalement effectué avant que vous ne commenciez le traitement par LESCOL, lorsque votre dose est augmentée ainsi qu'à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de vérifier les effets indésirables ;
- si vous avez une maladie rénale ;
- si vous avez une maladie de la thyroïde (hypothyroïdisme) ;
- si vous ou des membres de votre famille avez des antécédents médicaux de maladies musculaires ;
- si vous avez déjà eu des problèmes musculaires avec un autre médicament faisant diminuer votre taux de lipides ;
- si vous buvez régulièrement de grandes quantités d'alcool.

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre LESCOL 40 mg, gélule :

- si vous avez une insuffisance respiratoire grave.

Si l'une de ces situations vous concerne, **parlez-en à votre médecin avant de prendre LESCOL**. Votre médecin vous demandera d'effectuer une analyse de sang avant de prescrire LESCOL.

Personnes âgées de plus de 70 ans

Si vous avez plus de 70 ans, votre médecin vérifiera peut-être si vous présentez des facteurs de risque de maladies musculaires. Vous pourriez avoir besoin d'analyses de sang spécifiques.

Enfants/adolescents

LESCOL n'a pas été étudié et n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants de moins de 9 ans. Voir rubrique 3 pour des informations sur la posologie chez les enfants et les adolescents de plus de 9 ans.

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de LESCOL en association avec l'acide nicotinique, la cholestyramine ou les fibrates chez les enfants et les adolescents.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

LESCOL peut être pris seul ou en association avec d'autres médicaments destinés à diminuer les taux de cholestérol prescrits par votre médecin.

Après la prise d'une résine, par exemple la cholestyramine (utilisée principalement pour traiter des taux élevés de cholestérol), vous devez attendre au moins 4 heures avant de prendre LESCOL.

Si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- Ciclosporine (un médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire).
- Fibrates (par exemple gemfibrozil), acide nicotinique ou chélateurs des acides biliaires (médicaments utilisés pour diminuer le taux de mauvais cholestérol).
- Fluconazole (médicament utilisé pour traiter les infections fongiques).
- Rifampicine (un antibiotique).
- Phénytoïne (un médicament antiépileptique).
- Anticoagulants oraux tels que la warfarine (médicaments utilisés pour diminuer la coagulation sanguine).
- Glibenclamide (un médicament antidiabétique).
- Colchicine (utilisée pour traiter la goutte).

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre LESCOL au cours ou en dehors des repas.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Ne prenez pas LESCOL si vous êtes enceinte ou si vous allaitez car le principe actif peut être nocif pour votre enfant à naître, et on ignore si le principe actif est excrété dans le lait maternel humain. Si vous êtes enceinte, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre LESCOL. Utilisez une contraception fiable aussi longtemps que vous prenez LESCOL.

Si vous débutez une grossesse pendant la prise de ce médicament, arrêtez de prendre LESCOL et allez consulter votre médecin.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe pas de données concernant les effets de LESCOL sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE LESCOL 40 mg, gélule ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée.

Votre médecin vous recommandera de suivre un régime destiné à diminuer votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par LESCOL.

Quelle quantité de LESCOL prendre :

- La posologie chez les adultes varie de 20 à 80 mg par jour et elle dépend de l'importance de la baisse du niveau de cholestérol qui doit être atteinte. Des adaptations de posologie peuvent être faites par votre médecin à intervalles de 4 semaines ou plus.
- Chez les enfants (à partir de 9 ans), la dose initiale habituelle est de 20 mg par jour. La dose maximale journalière est de 80 mg. Des adaptations de posologie peuvent être faites par votre médecin à intervalles de 6 semaines.

Fréquence d'administration

Votre médecin vous dira exactement combien de gélules de LESCOL vous devez prendre.

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra recommander une dose plus élevée ou plus faible.

Mode d'administration

Quand prendre LESCOL ?

- Si vous prenez LESCOL 40 mg une fois par jour : prenez une gélule le soir ou au moment du coucher.
- Si vous prenez LESCOL 40 mg deux fois par jour : prenez une gélule le matin et une gélule le soir ou au coucher.

LESCOL 40 mg, gélule peut être pris au cours ou en dehors des repas. Avalez la gélule en entier avec un verre d'eau.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de LESCOL 40 mg, gélule que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris accidentellement trop de LESCOL, consultez immédiatement votre médecin. Des soins médicaux pourraient être nécessaires.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre LESCOL 40 mg, gélule :

Prenez une dose dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, ne la prenez pas si vous devez prendre la prochaine dose dans moins de 4 heures. Dans ce cas, prenez la prochaine dose au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre LESCOL 40 mg, gélule :

Afin de maintenir les bénéfices de votre traitement, vous ne devez pas arrêter de prendre LESCOL sans l'avis de votre médecin. Vous devez continuer à prendre LESCOL comme vous l'a prescrit votre médecin pour maintenir votre taux de « mauvais » cholestérol suffisamment bas. LESCOL ne guérira pas votre pathologie mais aidera à la contrôler. Votre taux de cholestérol nécessite d'être contrôlé régulièrement pour surveiller son évolution.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, LESCOL 40 mg, gélule peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent : survient chez plus de 1 patient sur 10.

Fréquent : survient chez 1 à 10 patients sur 100.

Peu fréquent : survient chez 1 à 10 patients sur 1 000.

Rare : survient chez 1 à 10 patients sur 10 000.

Très rare : survient chez moins de 1 patients sur 10 000.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains effets rares ou très rares peuvent être graves : demandez une aide médicale immédiatement :

- Si vous avez une douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables. Il peut s'agir des premiers signes d'une dégradation musculaire potentiellement grave. Ceci peut être évité si votre médecin arrête le plus vite possible votre traitement par la fluvastatine. Ces effets indésirables ont également été observés avec des médicaments de la même classe thérapeutique (statines).
- Si vous avez une fatigue inhabituelle ou de la fièvre, une coloration jaune de la peau et des yeux, des urines foncées (signes d'hépatite).
- Si vous avez des signes de réactions cutanées tels qu'une éruption cutanée, une urticaire, une rougeur, des démangeaisons, un œdème du visage, des paupières et des lèvres.
- Si vous avez un gonflement de la peau, des difficultés pour respirer, des sensations vertigineuses (signes de réaction allergique grave).

- Si vous avez des saignements ou ecchymoses (bleus) plus fréquents que d'habitude (signe d'une diminution du nombre des plaquettes sanguines).
- Si vous présentez des lésions cutanées rouges ou violettes (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins).
- Si vous présentez une éruption couperosée rouge siégeant principalement sur le visage, pouvant être accompagnée de fatigue, fièvre, nausées et perte d'appétit (signes de réactions de type lupus érythémateux).
- Si vous avez une douleur gastrique sévère haute (signes d'inflammation du pancréas).

Si vous présentez un de ces symptômes, prévenez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables : prévenez votre médecin s'ils vous inquiètent.

Fréquents : difficultés à dormir, maux de tête, gêne gastrique, douleurs abdominales, nausées.

Très rares : fourmillements ou engourdissement des mains ou des pieds, troubles ou diminution de la sensibilité.

Autres effets indésirables éventuels :

- Trouble du sommeil, y compris insomnies et cauchemars.
- Perte de mémoire.
- Difficultés sexuelles.
- Dépression.
- Problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LESCOLO 40 mg, gélule ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié