

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТИЩА НА
ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, ЗАЯВИТЕЛ/И, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ ЧЛЕНКИ**

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Белгия	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

	1800 Vilvoorde Белгия				
Белгия	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Белгия	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Белгия	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Белгия	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Германия	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Германия	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Кипър	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Кипър	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Кипър	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Кипър	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Кипър	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Кипър	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Чешка република	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Чешка република	Lescol 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Чешка република	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Чешка република	Lescol 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Чешка	Novartis, s.r.o.	Lescol XL	80 mg	Филмирана таблетка	Перорално

република	Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Чешка република				приложение
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Дания	Lescol	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Дания	Lescol	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Дания	Lescol Depot	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Естония	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Финландия	Lescol 40 mg	40 mg	Капсула	Перорално приложение
Естония	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Финландия	Lescol XL	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Финландия	Lescol 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Финландия	Lescol 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Финландия	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Франция	Novartis Pharma S.A.S.	LESCOL 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално

	2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Франция				приложение
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Франция	LESCOL 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Франция	Fractal 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Франция	Fractal 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Франция	Lescol LP 80 mg	80 mg	Филмирана таблетка с изменено освобождаване	Перорално приложение
Франция	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Франция	Fractal LP 80 mg	80 mg	Филмирана таблетка с изменено освобождаване	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Капсули, твърди	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Капсули, твърди	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Капсули, твърди	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Капсули, твърди	Перорално

	Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия				приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Германия	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Германия	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Гърция	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Гърция	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Гърция	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Унгария	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Унгария	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Унгария	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

	1114 Budapest Унгария				
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Дания	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Дания	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Дания	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Италия	Lescol	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Италия	Lescol	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Италия	Lipaxan	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Италия	Lipaxan	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Италия	Primesin	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Италия	Primesin	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Италия	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Италия	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Италия	Lescol 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Италия	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Италия	Lipaxan 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

Италия	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Италия	Primesin 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Латвия	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Финландия	Lescol XL 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Литва	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Финландия	Lescol XL	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Капсули, твърди	Перорално приложение
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Капсули, твърди	Перорално приложение
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Lescol	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Lescol	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Lescol XL	80 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Норвегия	LESCOL	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Норвегия	LESCOL	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Норвегия	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Холандия	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Холандия	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Холандия	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Холандия	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Германия	Lescol	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Lescol	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Lescol XL	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Португалия	Lescol	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Португалия	Lescol	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Португалия	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Португалия	Cardiol 20	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Португалия	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Португалия	Cardiol 40	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Португалия	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Португалия	Canef	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Португалия	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Португалия	Canef	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Португалия	Lescol XL	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Португалия	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Португалия	Cardiol XL	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Португалия	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Португалия	Canef 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Румъния	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	LESCOL 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Румъния	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	LESCOL 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Румъния	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	LESCOL XL	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Словашка	Novartis, s.r.o.	Lescol 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално

република	U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Чешка република				приложение
Словашка република	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Чешка република	Lescol 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Словашка република	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Чешка република	Lescol XL 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Lescol 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Lescol 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Liposit 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Liposit 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A.	Vaditon 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално

	Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания				приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Vaditon 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Испания	Digaril 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Испания	Digaril 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Испания	Lymetel 20 mg	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Испания	Lymetel 40 mg	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Испания	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Испания	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Испания	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Испания	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Швеция	Lescol	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Швеция	Lescol	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Швеция	Lescol Depot	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

	Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство				
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
(ЕМЕА)**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА LESCOL И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Lescol, напълно синтетичното холестерол-понижаващо лекарство, е конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA в мевалонат, представляващ прекурсор на стеролите, включително холестерола. Капсулите Lescol IR (Lescol с незабавно освобождаване) 20 mg и 40 mg са регистрирани за първи път през 1993 г. Първото разрешение за употреба за Lescol XL (Lescol с продължително освобождаване) 80 mg таблетки е издадено през 2000 г. Lescol 20 mg и 40 mg са твърди желатинови капсули, а Lescol 80 mg е филмирана таблетка с изменено освобождаване.

ПРУ, Novartis, завършва проекта за съвместна работа по педиатричните текстове на ЕС на 24 юли 2007 г. Референтната държава-членка е Германия (BfArM). След тази процедура ПРУ предоставя одобрения педиатричен текст на всички държави-членки на ЕС.

Lescol е включен в списъка на продуктите за хармонизация на кратката характеристика на продукта (КХП), изготвен от Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури (продукти за хуманната медицина), в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Хармонизацията на качествените показатели не влиза в рамките на процедурата по член 30.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

- **Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия**

СНМР се съгласява с ПРУ, че в точка Показания не са необходими допълнителни текстове за изключване на определени нарушения на липопротеините (например хомозиготни варианти на фамилната хиперхолестеролемия и други типове по Фредриксон, с преобладаваща хипертриглицеридемия или вторични форми на хиперхолестеролемия). СНМР приема също така и предложението на ПРУ да не включва препоръки за оценка на причините за вторичната хиперхолестеролемия в точка Показания. Предложението на ПРУ да включи повлияването от диетата или други мерки (например физически упражнения, намаляване на теглото) също се смята за приемливо, тъй като е в съответствие с други информационни текстове за продукти, съдържащи статини.

СНМР приема следния текст, предложен от ПРУ, за това показание:

„Лечение на възрастни с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия като добавка към диетата, когато повлияването от диетата и други нефармакологични лечения (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) е недостатъчно.“

Педиатрична популация

Отвореният дизайн и липсата на контролна група, лекувана с плацебо, не позволяват извеждането на твърдо заключение по отношение на ефикасността и безопасността в тази група поради някои методологични ограничения. Още повече, че чрез Проекта за съвместна работа по педиатричните текстове на ЕС не са одобрени педиатрични показания и не са предоставени нови клинични данни за процедурата по член 30. Поради тази причина СНМР приема, че наличните клинични данни не могат да бъдат приети за достатъчна информация, за да се подкрепи текст за педиатрично показание.

- **Вторична превенция на сериозни сърдечносъдови събития при възрастни с исхемична болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция**

Показанието за вторична превенция при пациенти след перкутанна коронарна интервенция се основава на проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). LIPS (проучване LES-EUR-01) се провежда, за да се установи дали лечението с флувастатин намалява дългосрочния риск от сериозни нежелани сърдечносъдови събития (например сърдечна смърт, нефатален

миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация) при пациенти с исхемична болест на сърцето след успешна перкутанна коронарна интервенция. Честотата на сериозните нежелани сърдечносъдови събития е 21,4 % при флувастатин и 26,7 % при плацебо. Основавайки се на регресионния анализ на Кокс, рискът от сериозните нежелани сърдечносъдови събития е изчислен на 0,78, еквивалентен на статистическо значимо намаление на риска от сериозни нежелани сърдечносъдови събития с 22 % при пациентите, лекувани с Lescol, в сравнение с тези, получаващи плацебо. Съотношенията на рисковете за сърдечна смърт от 0,53 и за сърдечна смърт или нефатален миокарден инфаркт от 0,69 също са по-малки от 1, но проучването не е изградено да следи тези крайни точки. Този резултат е независим от базовите стойности на общия холестерол.

Като цяло Lescol е безопасен и се понася добре, а наблюдаваните показатели за безопасност отговарят на показателите за известни нежелани събития.

СНМР приема следния текст, предложен от ПРУ, за това показание:

„Вторична превенция на сериозни нежелани сърдечносъдови събития при възрастни с исхемична болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 5.1).”

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

• Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Препоръчителна начална доза

СНМР приема, че предложената начална доза от 40 mg при пациенти, нуждаещи се от намаляване на LDL-C с ≥ 25 %, е оправдана от предоставените клинични данни. От гледна точка на ефикасността, дозата от 80 mg предоставя надеждно понижение на LDL-C с поне 30 % след 24 седмици в сравнение с началото ниво. Един анализ на събрани бази данни от проведени клинични изпитвания с Lescol IR или регистрационните проучвания за Lescol XL, предоставени от ПРУ, показва, че вероятността за постигане на намаление на LDL с ≥ 25 % е умерена при дневна доза от 20 mg флувастатин. Също така, относителното намаление на LDL-C е подобно при различни базови стойности на LDL-C. Поради това препоръката на СНМР е стартовата доза от 40 mg да бъде повишена до 80 mg/ден, като по-подходяща по отношение на ефикасност и безопасност, имайки предвид повлияването на пациента. Това е в съответствие с препоръчителните дозировки на всички останали статини.

СНМР одобрява следния текст за гъвкавото начално дозиране от 40-80 mg:

„Границите на препоръчителната доза са от 20 до 80 mg/ден. При пациенти, нуждаещи се от намаляване на LDL-C с под 25 %, може да се прилага доза от 20 mg под формата на една капсула вечер. При пациенти, нуждаещи се от намаляване на LDL-C с ≥ 25 %, препоръчителната начална доза е 40 mg под формата на една капсула вечер. Дозата може да бъде повишена до 80 mg дневно, приложени като еднократна доза (една таблетка Lescol XL) по всяко време на деня или по една капсула от 40 mg два пъти дневно (една сутрин и една вечер).”

Едновременно лечение с други липидо-понижаващи лекарства

ПРУ предоставя публикувани данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на Lescol/Lescol XL в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати. Тъй като, въпреки това е наблюдаван повишен риск от миопатия при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с фибрати или ниацин, тези комбинации трябва да бъдат прилагани с особено внимание.

СНМР счита за приемлив следния текст, предложен от ПРУ:

„Lescol е ефикасен като монотерапия. Когато Lescol се прилага в комбинация с холестирамин или други смоли, той трябва да се прилага поне 4 часа след смолата, за да се предотврати значимо взаимодействие при свързването на лекарството към смолата. В случаите на необходимост от съвместно прилагане с фибрат или ниацин, ползите и рисковете от едновременното лечение трябва да бъдат внимателно обмислени (за приложение с фибрати или ниацин виж точка 4.5).”

- **Вторична превенция на сериозни сърдечносъдови събития при възрастни с исхемична болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция**

За показанието за вторична превенция на исхемична болест на сърцето при пациенти след транскатетърна терапия/перкутанна коронарна интервенция, обикновено дозата от 80 mg се приема за достатъчна. В проучването LIPS, което е основата за това показание, дневната доза от 80 mg флувастатин (например Lescol IR 40 mg два пъти дневно) се използва като начална доза.

СНМР приема следния текст, предложен от ПРУ:

„При пациенти с исхемична болест на сърцето след перкутанни коронарни интервенции подходящата дневна доза е 80 mg.”

Време на приемане на лекарството и прием на храна

Препоръката, че капсулите Lescol могат да бъдат приемани независимо от приема на храна, е повсеместно разпространена в държавите-членки на ЕС.

Интервали на титриране на дозата

Данните за понижаване на LDL-C в различни времеви моменти, основани на анализ на ефикасността при регистрационната програма на Lescol XL, подкрепят следната препоръка:

„Максималният липидо-понижаващ ефект на дадена доза се достига в рамките на 4 седмици. Промени на дозата трябва да се правят на интервали от 4 седмици или повече.”

Специални популации

Деца и юноши

Минималните промени в текста от проекта за съвместна работа отразяват педиатричните данни и се смятат за приемливи.

СНМР одобрява следния текст:

„Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Преди започване на лечение с Lescol/Lescol XL при деца и юноши на възраст 9 и повече години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, пациентът трябва да бъде подложен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която трябва да продължи и по време на лечението.

Препоръчителната начална доза е една капсула от 20 mg Lescol. Промени в дозата трябва да се правят на 6-седмични интервали. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според базовите стойности на LDL-C и според препоръчителната терапевтична цел. Максималната дневна доза е 80 mg или под формата на капсули Lescol 40 mg два пъти дневно, или като една таблетка Lescol 80 mg веднъж дневно.

Използването на флувастатин в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати при деца и юноши не е проучено.

Lescol/Lescol XL е проучен само при деца на 9 и повече години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.”

Пациенти в напреднала възраст

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са сходни в различните държави-членки, по това че не са необходими промени в дозите.

Нарушена чернодробна функция

Текст, че Lescol/Lescol XL е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необясними постоянни повишения на серумните трансаминази, е включен в тази точка 4.2 както и в точки 4.3, 4.4 и 5.2.

Нарушена бъбречна функция

Анализите на базата данни от клиничните изпитвания с Lescol и проучването ALERT, предоставени от ПРУ, предоставят допълнителна информация за ефикасността и безопасността на флувастатин 40-80 mg при пациенти с нарушена бъбречна функция. Въпреки това, все още е невъзможно да се изведат подходящи заключения за положителното съотношение полза-риск при дози >40 mg при тежки бъбречни нарушения, тъй като директно сравнение на доза-стойност между Lescol 40 mg и 80 mg/ден не е възможно и популацията с тежки бъбречни нарушения в проучването е ограничена. Все пак, наличните данни подсказват, че няма сериозен проблем, свързан с безопасността, при Lescol в сравнение с плацебо, при всички категории на бъбречна функция. Следователно няма видима причина дози > 40 mg да са противопоказни при тежки бъбречни нарушения, но би било по-подходящо лечение с високи дози да се започва по-внимателно.

Въз основа на препоръките на СНМР се одобрява следният предложен текст:

„Бъбречни нарушения

Lescol/Lescol XL се отделя от черния дроб, като по-малко от 6 % от приетата доза се екскретира с урината. Фармакокинетиката на флувастатина не се променя при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. Поради това не са необходими промени в дозата при тези пациенти, но ограниченият опит с дози >40 mg/ден при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 0,5 mL/sec или 30 mL/min) е предпоставка тези дози да бъдат започвани с повишено внимание.

Точка 4.3 - Противопоказания

Съществува единодушие при всички държави-членки на ЕС, че Lescol/Lescol XL е противопоказан при пациенти с доказана свръхчувствителност към флувастатин или някои от помощните вещества и при пациенти с активно чернодробно заболяване или неизяснени постоянни повишения на серумните трансаминази. Вземайки предвид възможността за тератогенност на статините като клас, тяхното съотношение полза-риск при бременност се приема за отрицателно, включително за флувастатин, и противопоказанието при бременност е оправдано.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

СНМР смята за разумно да запази препоръката за изследване на чернодробната функция, което е общоприето в клиничната практика през последното десетилетие/десетилетия, въпреки че рутинното проследяване на трансаминазите напоследък е оспорвано от различни експерти.

Предложеният текст относно препоръките по отношение на скелетната мускулатура отразява този, приет понастоящем в мнозинството от държави-членки на ЕС, и е в съответствие с различни публикувани препоръки за предупреждения и предпазни мерки по отношение на скелетните мускули. Твърдението, че са докладвани изолирани случаи на миопатия след пускането на продукта на пазара при съвместно прилагане на флувастатин с циклоспорин и твърдението, свързано с едновременното прилагане на флувастатин и колхицин, са включени в предложението на ПРУ и са одобрени от СНМР. Специфичната забележка за състояния след сърдечна трансплантация и приложение на циклоспорин изглежда обяснена в достатъчна степен от общия текст за имunosупресивните лекарства.

Въз основа на доклада на работната група за фармакологична бдителност за връзката на инхибиторите на HMG CoA редуктазата, тази точка е актуализирана с включването на интерстициална белодробна болест. СНМР одобрява текста, предложен за педиатричната популация, в съответствие с този, одобрен по време на проекта за съвместна работа на ЕС.

Няма клинични данни за Lescol при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия и това е отбелязано в тази точка.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на

взаимодействие

Взаимодействията с храна са ограничени само до приема на сок от грейпфрут.

Точка 4.6 – Бременност и кърмене

ПРУ приема, че противопоказанието е медицински обосновано, тъй като не може да бъде изключено увреждане на плода (или за кърменото новородено) в резултат на статините. Включени се препоръки, че жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция и че лечението трябва да бъде спряно, ако жената забременее, докато приема Lescol/Lescol XL.

В повечето от държавите-членки на ЕС Lescol/Lescol XL е противопоказан при кърмещи жени и твърдение за този ефект е включено от ПРУ.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Включено е твърдение, че не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

Раздел 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени до момента, с изключение на анафилактичната реакция, която е включена наскоро, са представени в кратката характеристика на продуктите във всички държави-членки на ЕС. Информацията за продукта също е актуализирана, според доклада на работната група за фармакологична бдителност на CHMP, в частта си за инхибиторите на HMG CoA редуктазата и включва следните нежелани събития, докладвани при някои статини: нарушения на съня, включително безсъние и кошмари, нарушения в паметта, сексуална дисфункция, депресия, определени случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия. ПРУ също така включва и твърдението от проекта за съвместна работа на ЕС.

Точка 4.9 - Предозиране

Обща препоръка за следене на чернодробната функция и нивата на креатин киназата изглеждат разумен подход, като се има предвид, че ефектите върху черния дроб и мускулите биха били очаквани при предозиране със статини. Широката препоръка за „поддържащо лечение“ ще включва мерки за деконтаминация на стомашно-чревния тракт, ако са подходящи.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Поради хетерогенността в представянето на данните от клиничните изпитвания за дислипидемия в различните държави-членки, се предлага кратък подход, включващ информация за Lescol IR от плацебо контролирани проучвания и данни от програмата за разработка на Lescol XL. Резултатите на седмица 24 от двете програми са представени в една единствена таблица с ограничено повторение на текста, за да се подобри разбираемостта на информацията и да се улесни употребата.

ПРУ предлага резюме на данните от клиничното изпитване LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), включващо твърдение, че значимостта на ангиографските находки не е изяснена.

Резюме на данните от клиничното изпитване LIPS, което понастоящем се провежда в най-много държави-членки, изглежда най-кратко и ясно и по тази причина е предложено от ПРУ. Добавена е информацията, че проучването е проведено при пациенти след перкутанна коронарна интервенция.

Педиатричната информация от проекта за съвместна работа на ЕС също е включена с минимална редакция.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

CHMP приема текста, предложен от ПРУ:

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

По време на процедурата от ПРУ се изисква да обобщи тази точка, като опише резултатите от предклиничните проучвания с кратки и качествени описания, според насоките за кратка характеристика на продуктите. Предложението на ПРУ е изменено и е сметнато за приемливо от CHMP:

„Конвенционалните проучвания, включително проучвания върху фармакология на безопасността, генотоксичност, токсичност при повторни дози, канцерогенност и репродуктивна токсичност, не показват други рискове за пациента, освен очакваните поради фармакологичния механизъм на действие. Разнообразни промени се откриват при проучванията на токсичността, които са общи за инхибиторите на HMG CoA редуктазата. Въз основа на клиничните наблюдения, вече се препоръчва изследване на чернодробната функция (виж точка 4.4). Допълнителната токсичност, наблюдавана при животни, не е съотносима при човека или се наблюдава при значително по-високи нива на експозиция от максималните, на които се излагат хора, което показва слабо клинично значение. Въпреки теоретичното схващане за ролята на холестерола в ембрионалното развитие, проучванията при животни не показват ембриотоксичен или тератогенен потенциал на флувастатин.“

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- целта на сезирането е да се постигне хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката.

- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научната дискусия в Комитета,

СНМР препоръчва промяна на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Lescol и сродни имена (виж Приложение I).

СНМР заключава, че следните показания са подкрепени от наличните данни, предоставени от ПРУ:

- Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия като добавка към диета, когато повлияването от диетата и други нефармакологични лечения (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) е недостатъчно.
- Вторична превенция на сериозни нежелани сърдечносъдови събития при възрастни с исхемична болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция (виж точка 5.1).

СНМР смята, че предоставените от ПРУ данни в подкрепа на показанието „*Lescol/Lescol XL е показан за забавяне на прогресирането на коронарната атеросклероза при възрастни с първична хиперхолестеролемия и исхемична болест на сърцето*” нямат клинично значение и следователно не може да се установи положително съотношение полза/риск.

Педиатричното показание не е одобрено по време на оценката на педиатричните данни в рамките на процедурата за съвместна работа в ЕС. Тъй като не са предоставени нови данни по време на сезирането за хармонизация, СНМР потвърждава, че не може да бъде одобрено педиатрично показание на базата на това сезиране за хармонизация по член 30. Все пак подходящите текстове за педиатричната популация са включени в точките, одобрени по време на процедурата за съвместна работа на ЕС; точки 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Тъй като наличните данни предполагат, че няма сериозни съмнения за безопасността на Lescol в сравнение с плацебо при всички категории на бъбречна функция, СНМР приема, че дози > 40 mg при тежки бъбречни нарушения не са противопоказни, но е необходимо да се прилагат с повишено внимание. По отношения на точка 5.3 Предклинични данни за безопасност, предложението на ПРУ е изменено и е сметнато за приемливо от СНМР.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 20 mg капсули, твърди
Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg капсули, твърди
Lescol XL и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: флувастатин (*fluvastatin*) (като флувастатин натрий) (*fluvastatin sodium*)

Една капсула Lescol съдържа 21,06 mg флувастатин натрий (*fluvastatin sodium*), еквивалентни на 20 mg флувастатин свободна киселина или 42,12 mg флувастатин натрий (*fluvastatin sodium*), еквивалентни на 40 mg флувастатин свободна киселина.

Една таблетка с удължено освобождаване Lescol XL съдържа 84,24 mg флувастатин натрий (*fluvastatin sodium*), еквивалентни на 80 mg флувастатин свободна киселина.

Помощни вещества:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Капсула, твърда

Таблетка с удължено освобождаване

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дислипидемия

Лечение на възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато повлияването от диетата и другите нефармакологични терапии (напр. упражнения, редукция на теглото) е незадоволително.

Вторична превенция при коронарна болест на сърцето

Вторична превенция на сериозни сърдечно-съдови нежелани събития при възрастни с коронарна болест на сърцето, след перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дислипидемия

Преди да се започне лечение с Lescol/Lescol XL, пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да се спазва и по време на лечението.

Началната и поддържащата доза трябва да се определят индивидуално в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола и желаната цел от лечението.

Препоръчват се дози в диапазона 20-80 mg/ден. При пациенти, при които се цели редукция на LDL-холестерола < 25%, началната доза е 20 mg и може да се приема като една капсула вечер.

При пациенти, при които се цели редукция на LDL-холестерола $\geq 25\%$, препоръчваната начална доза е 40 mg, приета като една капсула вечер. Дозата може да се титрира възходящо до 80 mg на ден, приети еднократно (една таблетка Lescol XL) по всяко време на деня или двукратно като капсула от 40 mg (една сутрин и една вечер).

Максимален липидопонижаващ ефект със съответната доза се постига в рамките на 4 седмици. Коригиране на дозата трябва да се прави през интервали от 4 седмици и повече.

Вторична превенция при коронарна болест на сърцето

При пациенти с коронарна болест на сърцето след перкутанна коронарна интервенция необходимата дневна доза е 80 mg.

Lescol е ефикасен като монотерапия. Когато Lescol се прилага в комбинация с холестирамин или други растителни смоли, трябва да се приема най-малко 4 часа след растителната смола, за да се избегнат значими междупрекарствени взаимодействия поради свързване на лекарството със смолата. В случаите, когато е необходимо едновременно прилагане с фибрати или ниацин, трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете от съвместното лечение (за употреба с фибрати или ниацин вижте точка 4.5).

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Преди да се започне лечение с Lescol/Lescol XL при деца и юноши на възраст 9 години и повече с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-понижаваща диета, която да продължат да спазват и по време на лечението.

Препоръчваната начална доза е една капсула Lescol 20 mg. Коригиране на дозата се прави на 6-седмични интервали. Дозите трябва да се определят индивидуално, в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола и желаната цел от лечението. Максималната дневна доза е 80 mg, приета като една капсула Lescol 40 mg два пъти дневно или една таблетка Lescol XL 80 mg веднъж дневно.

Употребата на флувастатин в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати при деца и юноши не е проучвана.

Lescol/Lescol XL е проучван единствено при деца на възраст 9 години и повече с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Бъбречно увреждане

Lescol/Lescol XL се елиминира през черния дроб, като по-малко от 6% от приетата доза се екскретира в урината. Фармакокинетиката на флувастатин остава непроменена при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. Следователно при такива пациенти не е необходимо коригиране на дозата, но въпреки това, поради ограничения опит с прилагане на дози > 40 mg/ден в случаи на тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 0,5$ ml/sec или 30 ml/min), подобни дози трябва да се прилагат с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Lescol/Lescol XL е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансаминази (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при тази популация.

Начин на приложение

Капсулите Lescol и таблетките Lescol XL могат да се приемат със или без храна, трябва да се поглъщат цели с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Lescol/Lescol XL е противопоказан:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към флувастатин или към някое от помощните вещества;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансаминази (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8);
- по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

Както и при други липидопонижаващи лекарства се препоръчва изследване на чернодробната функция преди започване на лечението, 12 седмици след започване на лечението или след повишаване на дозата и периодично по време на терапията при всички пациенти. Терапията трябва да се преустанови при персистиращо повишение на стойностите на аспартат аминотрансферазата или аланин аминотрансферазата, надхвърлящо трикратно горната граница на нормата. В много редки случаи е възможно да се наблюдава развитие на медикаментозен хепатит, който след преустановяване на лечението претърпява обратно развитие.

Необходимо е повишено внимание при употреба на Lescol/Lescol XL при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или прием на големи количества алкохол.

Скелетна мускулатура

В редки случаи се съобщава за поява на миопатия при пациенти, лекувани с флувастатин. В много редки случаи има съобщения за развитие на миозит и рабдомиолиза. При пациенти с необясними дифузни миалгии, мускулна чувствителност или мускулна слабост и/или подчертано повишени стойности на креатинкиназата (КК), трябва да се има предвид наличие на миопатия, миозит или рабдомиолиза. Поради тази причина пациентите трябва да бъдат информирани, че е необходимо да съобщят незабавно в случай на поява на необясними мускулни болки, мускулна чувствителност или мускулна слабост, особено ако се съпровождат от общо неразположение или температура.

Измерване на креатинкиназата

Понастоящем няма доказателства за необходимостта от рутинно измерване на общата серумна креатинкиназа или на нивата на други мускулни ензими при асимптомни пациенти, лекувани със статини. Ако е необходимо измерване на креатинкиназата, това не трябва да се прави след провеждане на тежки физически упражнения или при наличие на други причини за повишаване на креатинкиназата, тъй като те биха затруднили интерпретацията на получените резултати.

Преди започване на лечението

Както при всички други статини, лекарят трябва да предписва флувастатин с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза и нейните усложнения. Нивата на креатинкиназата трябва да бъдат изследвани преди започване на лечение в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за вродени мускулни нарушения;
- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- при пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години) трябва да се има предвид необходимостта от подобно измерване в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори към рабдомиолиза.

В такива случаи рискът от лечението трябва да се преразгледа спрямо възможните ползи, като се препоръчва клинично проследяване. Ако изходните нива на креатинкиназата са значимо повишени (> 5 пъти горна граница на нормата), трябва да се измерят отново след 5-7 дни за потвърждение на резултата.

По време на лечението

Ако при пациенти, лекувани с флувастатин, възникнат мускулни симптоми като болка, слабост или крампи, трябва да бъдат измерени стойностите на креатинкиназата. Ако се установят значимо повишени стойности (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови.

Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори ако стойностите на креатинкиназата са повишени ≤ 5 пъти горната граница на нормата, трябва да се има предвид преустановяване на лечението.

В случай че симптомите отшумят и стойностите на креатинкиназата се възвърнат в нормални граници, може да се обсъди повторно въвеждане на флувастатин или друг статин, в най-ниската терапевтична доза и под строго наблюдение.

Съобщава се за повишен риск от развитие на миопатия при пациенти, приемащи имunosупресори (включително циклоспорин), фибрати, никотинова киселина или еритромицин заедно с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Изолирани случаи на миопатия са били съобщени по време на постмаркетинговия период при съвместно прилагане на флувастатин с циклоспорин и флувастатин и колхицин. Lescol/Lescol XL трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подобна съпътстваща терапия (вж. точка 4.5).

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщава се за единични случаи на интерстициално белодробно заболяване при употребата на някои статини, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.8). Симптомите, с които се изяснява, включват задух, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло, температура). Ако се подозира развитие на интерстициално белодробно заболяване при даден пациент, лечението със статини трябва да се преустанови.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При пациенти на възраст < 18 години ефикасността и безопасността не са били проучвани за периоди, по-дълги от две години. Няма налични данни по отношение на физическото, интелектуалното и половото съзряване при по-продължителни периоди на лечение. Дългосрочната ефикасност на терапията с Lescol/Lescol XL при деца, с оглед намаляване на болестността и смъртността в зряла възраст, не е установена (вж. точка 5.1).

Флувастатин е проучван само при деца, на 9 години и повече, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (за допълнителна информация вж. точка 5.1). Тъй като опитът при деца в предпубертетна възраст е ограничен, лечението трябва да се започва след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични данни за употребата на флувастатин при пациенти, страдащи от много рядкото заболяване хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фибрати и ниацин

Съвместното прилагане на флувастатин с безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат или ниацин (никотинова киселина) не е от клинично значение по отношение на бионаличността на флувастатин или другото липидопонижаващо лекарство. Тъй като при пациентите, приемащи

други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с тези лекарствени продукти, се наблюдава повишен риск от развитие на миопатия и/или рабдомиолиза, ползите и рисковете от съвместното лечение трябва внимателно да се претеглят и съответните комбинации трябва да се прилагат само при повишено внимание (вж. точка 4.4).

Колхицин

Съобщава се за единични случаи на миотоксичност, включваща мускулни болки и слабост и рабдомиолиза, при съвместно приложение с колхицин. Ползите и рисковете от съвместното лечение трябва внимателно да се претеглят и комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

Проучвания при бъбречно-трансплантирани пациенти показват, че няма клинично значимо повишаване на бионаличността на флувастатин (в доза до 40 mg/ден) при пациенти на постоянна терапия с циклоспорин. Резултатите от друго проучване, при което таблетки Lescol XL (80 mg флувастатин) се прилагат при пациенти с бъбречна трансплантация, на постоянна терапия с циклоспорин, показват, че експозицията на флувастатин (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) са увеличени 2 пъти при сравнение с анамнестични данни от здрави доброволци. Въпреки че повишаването на нивата на флувастатин не е клинично значимо, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание. Началната и поддържащата доза на флувастатин трябва да бъдат колкото е възможно по-ниски при съвместно приложение с циклоспорин.

Както капсулите Lescol (40 mg флувастатин), така и таблетките Lescol XL (80 mg флувастатин) не оказват влияние върху бионаличността на циклоспорин при едновременно прилагане.

Варфарин и други кумаринови производни

При здрави доброволци едновременното прилагане на флувастатин и варфарин (еднократна доза) не оказва неблагоприятно влияние върху плазмените нива на варфарин и протромбиновото време спрямо самостоятелното прилагане на варфарин.

Въпреки това, много рядко се съобщава за единични случаи на кръвоизливи и/или удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с флувастатин в комбинация с варфарин или други кумаринови производни. Препоръчва се проследяване на протромбиновото време при започване и преустановяване на лечение с флувастатин, както и при промяна на дозата, при пациенти, приемащи варфарин или други кумаринови производни.

Рифампицин

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с рифампицин (рифампин), води до понижаване на бионаличността на флувастатин с около 50%. Въпреки че понастоящем няма клинични доказателства за промяна в липидопонижаващата ефикасност на флувастатин, при пациенти на дългосрочна терапия с рифампицин (напр. при лечение на туберкулоза), може би е оправдано да се направи съответно коригиране на дозата с оглед осигуряване на задоволително понижаване на липидните нива.

Перорални антидиабетни средства

При пациенти, приемащи перорални сулфанилурейни препарати (глибенкламид (глибурид), толбутамид) за лечение на инсулинонезависим (тип 2) захарен диабет (ИНЗД), добавянето на флувастатин към терапията не води до някакви клинично значими промени по отношение на гликемичния контрол. При пациенти с ИНЗД ($n=32$), лекувани с глибенкламид, добавянето на флувастатин (40 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни) повишава средните стойности на C_{max} , AUC и $t_{1/2}$ на глибенкламид приблизително с 50%, 69%, и 121%, съответно.

Глибенкламид (от 5 до 20 mg на ден) повишава средните C_{max} и AUC на флувастатин съответно с 44% и 51%. В това проучване не са наблюдавани промени по отношение на нивата на кръвната захар, инсулина и С-пептида. Въпреки това пациентите на комбинирана терапия с глибенкламид (глибурид) и флувастатин трябва да останат под наблюдение при повишаване на дозата на флувастатин на 80 mg дневно.

Секвестранти на жлъчни киселини

Флувастатин трябва да се приема най-малко 4 часа след прием на растителни смоли (напр. холестирамин), за да се избегне значимо взаимодействие поради свързване на лекарството със смолата.

Флуконазол

Прилагането на флувастатин при здрави доброволци, предварително лекувани с флуконазол (CYP 2C9 инхибитор) води до повишаване на експозицията и пиковата плазмена концентрация на флувастатин с около 84% и 44%. Въпреки че няма клинични доказателства за промяна в профила на безопасност на флувастатин при пациентите, лекувани предварително в продължение на 4 дни с флуконазол, е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане на флувастатин и флуконазол.

Хистамин H₂-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа

Съвместното прилагане на флувастатин с циметидин, ранитидин или омепразол води до повишаване на бионаличността на флувастатин, което няма клинично значение.

Фенитоин

Като цяло промените във фармакокинетиката на фенитоин при едновременно прилагане с флувастатин са малки и без клинично значение. Следователно, по време на лечението с флувастатин е достатъчно да се мониторира плазмените нива фенитоин.

Лекарства за лечение на сърдечно-съдови заболявания

Не се наблюдават значими фармакокинетични взаимодействия при съвместно прилагане на флувастатин с пропранолол, дигоксин, лосартан или амлодипин. Според фармакокинетичните данни не се налага клинично проследяване или коригиране на дозата при едновременното прилагане на флувастатин с някое от тези лекарства.

Итраконазол и еритромицин

Съвместното прилагане на флувастатин с мощните инхибитори на P450 (CYP) 3A4 итраконазол и еритромицин има минимален ефект върху бионаличността на флувастатин. Като се има предвид минималното участие на този ензим в метаболизма на флувастатин, не се очаква други инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, циклоспорин) да повлияват бионаличността на флувастатин.

Сок от грейпфрут

Поради липсата на взаимодействия на флувастатин с други субстрати на CYP3A4 не се очаква флувастатин да взаимодейства със сок от грейпфрут.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Има недостатъчно данни за употребата на флувастатин по време на бременност.

Тъй като инхибиторите на HMG-CoA редуктазата намаляват синтеза на холестерол, а вероятно и на други биологично активни вещества, производни на холестерола, те могат да доведат до увреждане на плода при прилагане на бременни. Поради тази причина Lescol/Lescol XL е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да ползват ефективни методи на контрацепция.

Ако в хода на лечението с Lescol/Lescol XL пациентката забременее, терапията трябва да се преустанови.

Кърмене

Въз основа на предклиничните данни се очаква флувастатин да се екскретира в кърмата. Има недостатъчно информация за ефектите на флувастатин върху здравето на новороденото/детето.

Lescol/Lescol XL е противопоказан при кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са леки стомашно-чревни смущения, безсъние и главоболие.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени по честота, най-честите първи, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), включително изолирани съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Table 1 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки:	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Много редки:	Анафилактична реакция
Психични нарушения	
Чести:	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Много редки:	Парестезия, дизестезия, хипоестезия, свързани с подлежащите хиперлипидемични нарушения
Съдови нарушения	
Много редки:	Васкулит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диспепсия, коремна болка, гадене
Много редки:	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки:	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност като обрив, уртикария.
Много редки:	Други кожни реакции (напр. екзема, дерматит, булозен екзантем), оток в областта на лицето, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки:	Миалгия, мускулна слабост, миопатия
Много редки:	Рабдомиолиза, миозит, лупус-подобни реакции

Следващите нежелани реакции се съобщават при употребата на някои статини:

- Нарушения на съня, включващи безсъние и кошмари
- Загуба на памет
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Единични случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Профилът на безопасност на флувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценен в рамките на две отворени, сравнителни клинични изпитвания при 114 пациенти на възраст от 9 до 17 години и е бил подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. И в двете клинични изпитвания не са наблюдавани ефекти върху растежа и половото съзряване. Възможността на клиничните изпитвания да установят наличието на някакви ефекти от лечението в тези области като цяло е слаб.

Лабораторни находки

Отклоненията в биохимичните показатели за оценка на чернодробна функция са асоциирани с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и други липидопонижаващи средства. Въз основа на данни от сборни анализи на контролирани клинични изпитвания, доказано повишение на нивата на аланин аминотрансферазата или аспартат аминотрансферазата 3 пъти над горната граница на нормата възниква при 0,2% от пациентите, приемащи капсули Lescol 20 mg/ден, при 1,5% до 1,8% от приемащите капсули Lescol 40 mg/ден, при 1,9% от приемащите таблетки Lescol XL 80 mg/ден и при 2,7% до 4,9% от пациентите, приемащи капсули Lescol 40 mg два пъти на ден. Повечето пациенти с подобни отклонения в биохимичните показатели са асимптомни. При много малък брой пациенти (0,3 до 1,0%) се наблюдава подчертано повишение на нивата на креатинкиназата повече от 5 пъти над горната граница на нормата.

4.9 Предозиране

Към днешна дата опитът с предозиране с флувастатин е ограничен. Липсва специфично лечение при предозиране с Lescol/Lescol XL. В случай на прием на свръхдоза пациентите се лекуват симптоматично или с общи поддържащи мерки, в зависимост от нуждите. Необходимо е да се направят тестове за оценка на чернодробната функция и да се проследят серумните нива на креатинкиназата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10A A04

Флувастатин е напълно синтетичен понижаващ холестерола лекарствен продукт, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, която е отговорна за превръщането на HMG-CoA в мевалонат, който е прекурсор на стероли, включително холестерол. Флувастатин упражнява основното си действие в черния дроб и представлява главно рацемат на два еритроенантиомера, единият от които притежава фармакологичната активност. Потискането на холестероловия биосинтез намалява холестерола в чернодробните клетки, което стимулира синтеза на LDL-рецептори и по този начин повишава свързването на LDL-частиците. Крайният резултат от този процес е понижаване на нивата на серумния холестерол.

Lescol/Lescol XL намалява общия холестерол, LDL-холестерола, Аро В и триглицеридите и повишава стойностите на HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

В 12 плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с тип IIa и IIb хиперлипопропротеинемия, Lescol се прилага самостоятелно при 1 621 пациенти в дневни дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg (40 mg два пъти дневно) в продължение на поне 6 седмици. При анализ на 24-та седмица, дневните дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg водят до дозозависимо понижаване в стойностите на общия холестерол, LDL-холестерола, Аро В и триглицеридите, и до повишение в стойностите на HDL-холестерола (вж. Таблица 2).

В рамките на три пилотни проучвания с продължителност 24 седмици Lescol XL се прилага при над 800 пациенти, като се сравнява с Lescol 40 mg, прилаган веднъж или два пъти дневно. Прилаган като еднократна дневна доза от 80 mg, Lescol XL води до значимо понижение на общия холестерол, LDL-холестерола, триглицеридите (ТГ) и Апо В (вж. Таблица 2).

Терапевтичен отговор се установява в рамките на две седмици, а максимален клиничен отговор се постига в рамките на четири седмици. След четири седмици лечение, средното понижение в стойностите на LDL-холестерола е 38%, а на 24-та седмица (в края на клиничните изпитвания) средното понижение на LDL-холестерола е 35%. Наблюдава се също така значимо повишение на HDL-холестерола.

Таблица 2 Средна процентна промяна в липидните показатели на 24-та седмица спрямо изходните стойности
Плацебо контролирани изпитвания (Lescol) и активно контролирани изпитвания (Lescol XL)

	Общ-Х		ТГ		LDL-X		Апо В		HDL-X	
Доза	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Всички пациенти										
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 два пъти дневно ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Lescol XL 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Изходни ТГ ≥ 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 два пъти дневно ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Lescol XL 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ Данните за Lescol са от 12 плацебо контролирани изпитвания

² Данните за Lescol XL 80 mg таблетки са от три 24-седмични контролирани изпитвания

В проучването LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) ефектът на флувастатин при коронарна атеросклероза е оценен количествено чрез коронарна ангиография при мъже и жени (на възраст от 35 до 75 години) с коронарна артериална болест и изходни стойности на LDL-холестерола от 3,0 до 4,9 mmol/l (115 до 190 mg/dl). В това рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано клинично изпитване 429 пациенти са подложени на лечение с флувастатин 40 mg/ден или с плацебо. В началото на изпитването и след 2,5 години лечение е направена количествена оценка на коронарната ангиограма при 340 от 429-те пациенти. Терапията с флувастатин намалява прогресията на коронарните атеросклеротични лезии с 0,072 mm (95% доверителен интервал за лечението при разлика от -0,1222 до -0,022 mm) след 2,5 години лечение, измерена чрез промените в минималния диаметър на лумена (флувастатин -0,028 mm спрямо плацебо -0,100 mm). Не се наблюдава директна корелация между ангиографската находка и риска от възникване на сърдечно-съдови събития.

В проучването LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) ефектът на флувастатин върху появата на значими сърдечно-съдови инциденти (ЗССИ; напр. внезапна сърдечна смърт, нефатален миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация) е оценен при пациенти с коронарна болест на сърцето, претърпели успешна перкутанна коронарна интервенция. Проучването включва мъже и жени (на възраст от 18 до 80 години) с изходни стойности на общия холестерол от 3,5 до 7,0 mmol/l (135 до 270 mg/dl).

В това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване флувастатин (n=844), прилаган в доза 80 mg на ден в продължение на 4 години, води до значимо понижение на риска от възникване на ЗССИ с 22% (p=0,013) в сравнение с плацебо (n=833). Първична крайна точка

– възникване на ЗССИ се постига при 21,4% от пациентите на лечение с флувастатин спрямо 26,7% от пациентите на лечение с плацебо (разлика в абсолютния риск: 5,2%; 95% ДИ: от 1,1 до 9,3). Тези благоприятни ефекти са от особено значение при диабетици и пациенти с многоклонова коронарна болест.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Безопасността и ефикасността на Lescol и Lescol XL при деца и юноши на възраст 9-16 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценена в рамките на 2 отворени, неконтролирани клинични изпитвания с продължителност 2 години. 114 пациенти (66 момчета и 48 момичета) са лекувани с флувастатин, прилаган или под формата на капсули Lescol (от 20 mg/ден до 40 mg два пъти дневно), или като таблетки с удължено освобождаване Lescol XL 80 mg веднъж дневно, като титрирането на дозата е в зависимост от клиничния отговор по отношение на LDL-холестерола.

В първото проучване участват 29 момчета в предпубертетна възраст, на възраст 9-12 години, имащи стойности на LDL-холестерола > 90-ия персентил за съответната възраст, и един родител с първична хиперхолестеролемия и или фамилна анамнеза за ранно развитие на исхемична болест на сърцето, или ксантоми по сухожилията. Средните изходни стойности на LDL-холестерола са 226 mg/dl еквивалентни на 5,8 mmol/l (диапазон: 137-354 mg/dl еквивалентни на 3,6-9,2 mmol/l). Всички пациенти започват лечението с една капсула Lescol 20 mg дневно, с коригиране на дозата на всеки 6 седмици съответно на 40 mg на ден, а впоследствие на 80 mg на ден (40 mg два пъти дневно), до постигане на LDL-холестерол в диапазона от 96,7 до 123,7 mg/dl (от 2,5 mmol/l до 3,2 mmol/l).

Във второто проучване участват 85 младежи и девойки на възраст от 10 до 16 години, които имат LDL-холестерол > 190 mg/dl (еквивалентни на 4,9 mmol/l), LDL-холестерол > 160 mg/dl (еквивалентни на 4,1 mmol/l) и един или повече рискови фактори за развитие на коронарна болест на сърцето, или LDL-холестерол > 160 mg/dl (еквивалентни на 4,1 mmol/l) и доказан LDL-рецепторен дефект. Средните изходни стойности на LDL-холестерола са 225 mg/dl еквивалентни на 5,8 mmol/l (диапазон: 148-343 mg/dl еквивалентни на 3,8-8,9 mmol/l). Всички пациенти започват лечението с една капсула Lescol 20 mg дневно с коригиране на дозата на всеки 6 седмици съответно на 40 mg на ден, а впоследствие на 80 mg на ден (таблетка Lescol XL 80 mg) до постигане на LDL-холестерол < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 от пациентите са в пубертетна или следпубертетна възраст (n=69 по отношение на ефикасността).

В първото проучване (при момчета в предпубертетна възраст), Lescol в дози от 20 до 80 mg на ден понижава плазмените нива на общия холестерол и LDL-холестерола съответно с 21% и 27%. Средният постигнат LDL-холестерол е 161 mg/dl, еквивалентни на 4,2 mmol/l (диапазон: 74-336 mg/dl, еквивалентни на 1,9-8,7 mmol/l). Във второто проучване (при момчета и момичета в пубертетна или следпубертетна възраст), Lescol в дози от 20 до 80 mg на ден понижава плазмените нива на общия холестерол и LDL-холестерола съответно с 22% и 28%. Постигнатото средно ниво на LDL-холестерол е 159 mg/dl, еквивалентни на 4,1 mmol/l (диапазон: 90-295 mg/dl, еквивалентни на 2,3-7,6 mmol/l).

Болшинството от пациентите в двете проучвания (83% в първото проучване и 89% във второто проучване) са титрирани до максималната дневна доза от 80 mg. В края на проучванията 26-30% от пациентите в двете проучвания постигат таргетна стойност на LDL-холестерола < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Флувастатин се абсорбира бързо и изцяло (98%) след перорален прием на разтвор, на гладно, при доброволци. След перорален прием на Lescol XL, в сравнение с капсулите скоростта на абсорбция на флувастатин е почти 60% по-бавна, докато средното време на престой на

флувастатин нараства приблизително с 4 часа. След нахранване веществото се абсорбира в ниска степен.

Разпределение

Флувастатин осъществява основната си функция в черния дроб, който е и главният орган за неговото метаболизиране. Абсолютната бионаличност в системното кръвообращение е 24%. Привидният обем на разпределение (V_z/f) на лекарството е 330 l. Над 98% от циркулиращото в кръвта лекарство се свързва с плазмените протеини, като свързването не се влияе от концентрацията на флувастатин или от варфарин, салицилова киселина или глибурид.

Биотрансформация

Флувастатин се метаболизира главно в черния дроб. Основните компоненти, циркулиращи в кръвта, са флувастатин и фармакологично неактивният метаболит N-дезипропил-пропионова киселина. Хидроксилираните метаболити притежават фармакологична активност, но не циркулират в системното кръвообращение. Има много алтернативни на цитохром P450 (CYP450) пътища за биотрансформация на флувастатин и поради тази причина метаболизмът на флувастатин е относително нечувствителен към инхибиране на CYP450.

Флувастатин инхибира единствено метаболизма на съединения, които се метаболизират от CYP2C9. Въпреки съществуващия поради тази причина потенциал за конкурентни взаимодействия между флувастатин и съединенията, които са субстрати на CYP2C9, като диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин, клиничните данни показват, че подобни взаимодействия са малко вероятни.

Елиминиране

След прилагане на 3H-флувастатин при здрави доброволци около 6% от радиоактивността се екскретира в урината, а около 93% във фецеса, като флувастатин съставлява под 2% от общата екскретирана радиоактивност. Плазменият клирънс на (CL/f) на флувастатин при хора е $1,8 \pm 0,8$ l/min. Стационарната плазмена концентрация не показва данни за кумулиране на флувастатин след прилагане на 80 mg на ден. След перорален прием на 40 mg Lescol терминалният диспозиционен полуживот на флувастатин е $2,3 \pm 0,9$ часа.

Характеристики при пациенти

Плазмените концентрации на флувастатин не варират в зависимост от възрастта и пола в общата популация. Въпреки това се наблюдава подчертан отговор към лечението при жени и пациенти в старческа възраст. Тъй като флувастатин се елиминира предимно чрез жлъчните пътища и се метаболизира значимо в черния дроб, преди да навлезе в системното кръвообращение, съществува потенциален риск от кумулиране на лекарството при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Няма налични фармакокинетични данни при деца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания, включващи фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват никакви допълнителни рискове за пациентите, освен онези, които се очакват поради фармакологичния механизъм на действие. В проучванията за токсичност са установени редица изменения, които са общи за всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Въз основа на клиничните наблюдения се препоръчват тестове за оценка на чернодробната функция (вж. точка 4.4). По-нататъшната токсичност, наблюдавана при животни, или е неприложима при хора, или възниква при нива на експозиция, които достатъчно надвишават максималната експозиция при хора, имайки малко значение за клиничната практика. Въпреки теоретичните съображения относно ролята на холестерола за

ембрионалното развитие, проучванията при животни не показват никакъв ембриотоксичен или тератогенен потенциал на флувастатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Данни за опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 20 mg капсули, твърди
Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg капсули, твърди
Lescol XL и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg таблетки с удължено освобождаване

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

Флувастатин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 20 mg флувастатин.
Всяка капсула съдържа 40 mg флувастатин.
Всяка таблетка съдържа 80 mg флувастатин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 20 mg капсули, твърди
Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg капсули, твърди
Lescol XL и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg таблетки с удължено
освобождаване

Флувастатин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

5. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 20 mg капсули, твърди
Lescol и свързани с него имена (вж. Приложение I) 40 mg капсули, твърди
Lescol XL и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg таблетки с удължено
освобождаване

[Вж. Приложение I – Да се попълни съгласно националните изисквания]

Флувастатин (Fluvastatin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Lescol/Lescol XL и за какво се използва
2. Преди да приемете Lescol/Lescol XL
3. Как да приемате Lescol/Lescol XL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lescol/Lescol XL
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LESCOL/LESCOL XL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Lescol/Lescol XL съдържа флувастатин натрий, който принадлежи към група лекарства, известни като статини, които са липидопонижаващи средства: те намаляват нивата на мазнините (липидите) в кръвта. Прилагат се при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол на състоянието само с диета и упражнения.

- Lescol/Lescol XL е лекарство, което се използва за **лечение на повишени нива на мазнините в кръвта при възрастни**, по-специално на общия холестерол и така наречения “лош” или LDL-холестерол, които са свързани с повишен риск от възникване на сърдечни заболявания и инсулт
 - при възрастни пациенти с високи нива на холестерол в кръвта
 - при възрастни пациенти с високи нива на холестерол и триглицериди в кръвта (друг вид липиди в кръвта).
- Вашият лекар може също така да предписва Lescol/ Lescol XL за предотвратяване на бъдещи сериозни сърдечно-съдови събития (напр. сърдечен инфаркт) при пациенти след претърпяна сърдечна катетеризация с интервенция върху кръвоносните съдове на сърцето.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LESCOL/LESCOL XL

Следвайте внимателно всички указания на Вашия лекуващ лекар. Те може да се различават от информацията, съдържаща се в тази листовка.

Прочетете внимателно следващите пояснения, преди да започнете приема на Lescol/Lescol XL.

Не приемайте Lescol/Lescol XL

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към флувастатин или към някоя от останалите съставки на Lescol/Lescol XL, изброени в точка 6 на тази листовка.
- ако понастоящем имате чернодробни проблеми или ако имате необясними персистиращи високи нива на определени чернодробни ензими (трансаминази).
- ако сте бременна или кърмите (вж. “Бременност и кърмене”).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, не приемайте Lescol/Lescol XL и информирайте Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата Lescol/Lescol XL

- ако сте имали чернодробно заболяване. Тестове за оценка на чернодробната функция ще Ви бъдат направени обикновено преди да започнете лечението с Lescol/Lescol XL, при повишаване на дозата и през различни интервали по време на лечението с цел откриване на нежелани ефекти.
- ако имате бъбречно заболяване.
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм).
- ако имате лична или фамилна анамнеза за мускулни заболявания.
- ако сте имали мускулни проблеми при лечение с други липидопонижаващи средства.
- ако редовно консумирате големи количества алкохол.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Lescol/Lescol XL

- ако имате тежка дихателна недостатъчност.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар, преди да приемете Lescol/Lescol XL.** Вашият лекар ще Ви вземе кръв за изследване, преди да Ви предпише Lescol/Lescol XL.

Lescol/Lescol XL при пациенти на възраст над 70 години

Ако сте на възраст над 70 години, Вашият лекар може да иска да провери, дали имате рискови фактори за мускулни нарушения. Може да се наложи да се подложите на специфични кръвни тестове.

Lescol/Lescol XL при деца/юноши

Lescol/Lescol XL не е проучван и не е показан за употреба при деца на възраст под 9 години. За информацията относно дозирането при деца и юноши над 9 години вижте точка 3.

Няма опит с употребата на Lescol в комбинация с никотинова киселина, холестирамин или фибрати при деца и юноши.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Lescol/Lescol XL може да се приема самостоятелно или с други холестерол-понижаващи лекарства, предписани от Вашия лекар.

След прием на растителни смоли, напр. холестирамин (използван преди всичко за лечение на висок холестерол), изчакайте най-малко 4 часа, преди да приемете Lescol/Lescol XL.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- циклоспорин (лекарство, което се използва за потискане на имунната система);
- фибрати (напр. гемфиброзил), никотинова киселина или секвестранти на жлъчните киселини (лекарства, които се използват за намаляване на “лошия” холестерол);
- флуконазол (лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции);
- рифампицин (антибиотик);
- фенитоин (лекарство, което се използва за лечение на епилепсия);

- перорални антикоагуланти, като варфарин (лекарства, които се използват за намаляване на съсирването на кръвта);
- глибенкламид (лекарство, което се използва за лечение на диабет);
- колхицин (използва се за лечение на подагра).

Прием на Lescol/Lescol XL с храни и напитки

Може да приемате Lescol/Lescol XL със или без храна.

Бременност и кърмене

Не приемайте Lescol/Lescol XL, ако сте бременна или кърмите, тъй като активното вещество може да доведе до увреждане на Вашето неродено дете и не е известно дали активното вещество се екскретира в кърмата. Ако сте бременна, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате Lescol/Lescol XL. Използвайте надеждни методи за контрацепция през цялото време, докато приемате Lescol/Lescol XL.

Ако забременеете, докато приемате лекарството, спрете приема на Lescol/Lescol XL и се свържете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Няма налична информация относно ефектите на Lescol/Lescol XL върху способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Lescol/Lescol XL

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LESCOL/LESCOL XL

Следвайте внимателно инструкциите на Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза.

Вашият лекар ще Ви даде съвет да спазвате диета с ниско съдържание на холестерол. Спазвайте диетата и докато приемате Lescol/Lescol XL.

Колко Lescol/Lescol XL да приемате

- Дозовият диапазон при възрастни е от 20 до 80 mg на ден в зависимост от степента на понижение на холестерола, която е необходимо да бъде постигната. Коригиране на дозата се прави от лекуващият лекар на 4-седмични или по-големи интервали.
- При деца (на възраст 9 години и повече) обичайната начална доза е 20 mg дневно. Максималната дневна доза е 80 mg. Коригиране на дозата се прави от лекуващият лекар на 6-седмични интервали.

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули или таблетки Lescol/Lescol XL да приемате. В зависимост от отговора към лечението, Вашият лекар може да Ви предложи по-висока или по-ниска доза.

Кога да приемате Lescol/Lescol XL

Ако приемате Lescol, приемете Вашата доза вечерта или преди да си легнете.

Ако приемате Lescol два пъти дневно, приемете една капсула сутринта и една вечерта или преди да си легнете.

Ако приемате таблетки Lescol XL, може да приемете Вашата доза по което и да е време на деня.

Lescol и Lescol XL могат да се приемат със или без храна. Поглъщайте ги цели с чаша вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lescol/Lescol XL

Ако случайно сте приели твърде много Lescol/Lescol XL, информирайте Вашия лекар незабавно. Възможно е да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Lescol/Lescol XL

Вземете една доза веднага щом си спомните. Не я вземайте, ако до следващия прием остават по-малко от 4 часа. В такъв случай вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Lescol/Lescol XL

За да запазите благоприятните ефекти от лечението, не трябва да спирате приема на Lescol/Lescol XL, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Трябва да продължите да приемате Lescol/Lescol XL както Ви е предписано от Вашият лекар, за да можете да поддържате ниски нивата на “лошия” холестерол. Lescol/Lescol XL няма да излекува Вашето състояние, но ще Ви помогне да го контролирате. Необходимо е редовно да изследвате стойностите на холестерола си, за да проследявате ефекта от лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Lescol/Lescol XL може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести: засягат повече от 1 потребител на 10;

Чести: засягат 1 до 10 потребители на 100;

Нечести: засягат 1 до 10 потребители на 1 000;

Редки: засягат 1 до 10 потребители на 10 000;

Много редки: засягат по-малко от 1 потребител на 10 000;

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои редки или много редки нежелани реакции могат да бъдат сериозни: потърсете медицинска помощ незабавно.

- ако имате необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Това може да са ранни симптоми на потенциално тежко мускулно увреждане. То би могло да се избегне, ако Вашият лекар преустанови лечението с флувастатин незабавно. Тези нежелани реакции се наблюдават при подобни лекарства от този клас (статици);
- ако чувствате необичайна умора, имате температура, пожълтяване на кожата и очите, потъмняване на урината (симптоми на хепатит);
- ако имате признаци на кожна реакция като обрив, уртикария, зачервяване, сърбеж, подуване на лицето, клепачите и устните;
- ако кожата Ви е оточна, имате затруднено дишане, замаяност (симптоми на тежка алергична реакция);
- ако кървите или получавате синини по-лесно от обикновено (признаци за намален брой кръвни плочици);
- ако имате червени или виолетови кожни поражения (признаци на възпаление на кръвоносните садове);
- ако имате червен петнист обрив предимно в областта на лицето, който може да бъде съпроводен от умора, температура, гадене, загуба на апетит (симптоми на реакция като при лупус еритематозус);
- ако имате силна болка в горната част на стомаха (симптоми на възпален панкреас).

Ако имате някой от тези симптоми, информирайте Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции: информирайте Вашия лекар, ако Ви притесняват.

Чести:

Нарушения на съня, главоболие, стомашен дискомфорт, коремна болка, гадене.

Много редки:

Изтръпване или вкочаняване на ръцете или краката, нарушена или повишена чувствителност.

Други възможни нежелани реакции:

- Нарушения на съня, включващи безсъние и кошмари
- Загуба на памет
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Проблеми с дишането, включващи персистираща кашлица и/или задух или висока температура

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ LESCOL/LESCOL XL

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Съхранявайте Lescol/Lescol XL на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Lescol/Lescol XL след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след [Да се попълни съгласно националните изисквания].

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Lescol/Lescol XL

- Активното вещество е флувастатин натрий
Всяка капсула Lescol 20 mg съдържа 21,06 mg флувастатин натрий, еквивалентни на 20 mg флувастатин свободна киселина.
Всяка капсула Lescol 40 mg съдържа 42,12 mg флувастатин натрий, еквивалентни на 40 mg флувастатин свободна киселина.
Всяка таблетка Lescol XL 80 mg съдържа 84,24 mg флувастатин натрий, еквивалентни на 80 mg флувастатин свободна киселина.
- Другите вещества в капсулите Lescol 20 mg са:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Как изглежда Lescol/Lescol XL и какво съдържа опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Притежател на разрешението за употреба и производител

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните-членки на ЕЕО под следните имена:

20 mg и 40 mg капсули

<u>Държава членка</u>	<u>Лекарствен продукт</u>
Австрия, Белгия, Кипър, Чешка република, Дания, Финландия, Франция, Гърция, Исландия, Ирландия, Италия, Малта, Норвегия, Холандия, Полша, Португалия, Румъния, Словашка република, Испания, Швеция, Обединеното кралство	Lescol
Германия, Люксембург	Locol

Австрия	Fluvastatin Novartis
Франция	Fractal
Германия	Cranoc
Италия	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Португалия	Cardiol, Canef
Испания	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg капсули

<u>Държава членка</u>	<u>Лекарствен продукт</u>
България, Естония, Унгария, Словения	Lescol

80 mg таблетки с удължено освобождаване

<u>Държава членка</u>	<u>Лекарствен продукт</u>
Естония, България, Кипър, Чешка република, Гърция, Унгария, Ирландия, Латвия, Литва, Малта, Холандия, Полша, Португалия, Румъния, Словашка република, Словения, Обединеното кралство	Lescol XL
Дания, Финландия, Исландия, Норвегия, Швеция	Lescol Depot
Австрия, Германия	Fluvastatin Novartis
Австрия	Lescol MR
Белгия	Lescol Exel
Франция	Lescol LP
Германия, Люксембург	Locol
Италия	Lescol, Lipaxin, Primesin
Португалия	Cardiol XL, Canef
Испания	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Дата на последно одобрение на листовката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]