

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATEL, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EEA</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Lescol MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgie	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgie	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Belgie	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgie	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Německo	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Německo	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Kypr	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Kypr	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Kypr	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Kypr	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Kypr	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Kypr	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Česká republika	Lescol 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Česká republika	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Česká republika	Lescol 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Česká republika	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Česká republika	Lescol XL	80 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø	Lescol	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

	Dánsko				
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánsko	Lescol	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Lescol Depot	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Estonsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finsko	Lescol 40 mg	40 mg	Tobolka	Perorální podání
Estonsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finsko	Lescol XL	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finsko	Lescol 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finsko	Lescol 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finsko	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francie	LESCOL 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex	LESCOL 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

	Francie				
Francie	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francie	Fractal 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francie	Fractal 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francie	Lescol LP 80 mg	80 mg	Potahovaná tableta s řízeným uvolňováním	Perorální podání
Francie	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francie	Fractal LP 80 mg	80 mg	Potahovaná tableta s řízeným uvolňováním	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

	Německo				
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Německo	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Německo	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Řecko	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Řecko	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Řecko	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Maďarsko	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Maďarsko	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Maďarsko	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Maďarsko	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánsko	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánsko	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Tvrďá tobolka	Perorální podání
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánsko	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Tvrďá tobolka	Perorální podání
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Tvrďá tobolka	Perorální podání
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Itálie	Lescol	20 mg	Tvrďá tobolka	Perorální podání
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Itálie	Lescol	40 mg	Tvrďá tobolka	Perorální podání
Itálie	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330	Lipaxan	20 mg	Tvrďá tobolka	Perorální podání

	20126 Milano Itálie				
Itálie	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itálie	Lipaxan	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itálie	Primesin	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itálie	Primesin	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Itálie	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Itálie	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Itálie	Lescol 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Itálie	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itálie	Lipaxan 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Itálie	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itálie	Primesin 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Lotyšsko	Novartis Finland OY Metsäneidonkuja 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

	FIN-02130 Espoo Finsko				
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finsko	Lescol XL	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Tvrde tobolky	Perorální podání
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Tvrde tobolky	Perorální podání
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lescol	20 mg	Tvrda tobolka	Perorální podání
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lescol	40 mg	Tvrda tobolka	Perorální podání
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lescol XL	80 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norsko	LESCOL	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norsko	LESCOL	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norsko	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nizozemí	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nizozemí	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nizozemí	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Německo	Lescol	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Lescol	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Lescol XL	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko	Lescol	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko	Lescol	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Cardiol 20	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Cardiol 40	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko	Canef	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko	Canef	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.	Lescol XL	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

	Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko				
Portugalsko	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalsko	Cardiol XL	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Portugalsko	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko	Canef 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Rumunsko	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	LESCOL 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rumunsko	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	LESCOL 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rumunsko	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	LESCOL XL	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Slovensko	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Česká republika	Lescol 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovensko	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Česká republika	Lescol 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovensko	Novartis, s.r.o.	Lescol XL 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým	Perorální podání

	U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Česká republika			uvolňováním	
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Lescol 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Lescol 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Liposit 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Liposit 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Vaditon 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Vaditon 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A.	Digaril 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

	Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Španělsko				
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Španělsko	Digaril 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Španělsko	Lymetel 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Španělsko	Lymetel 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španělsko	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Španělsko	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

Španělsko	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Španělsko	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Švédsko	Lescol	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Švédsko	Lescol	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Švédsko	Lescol Depot	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LESCOL A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Lescol, plně syntetický přípravek snižující hladinu cholesterolu, je kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, která zprostředkovává přeměnu HMG-CoA na mevalonát, prekursor sterolů včetně cholesterolu. Přípravek Lescol IR (Lescol s okamžitým uvolňováním) ve formě 20mg a 40mg tobolek byl poprvé registrován v roce 1993. První rozhodnutí o registraci pro přípravek Lescol XL (Lescol s prodlouženým uvolňováním) ve formě 80mg tablet bylo vydáno v roce 2000. Přípravek Lescol 20 mg a 40 mg je k dispozici ve formě tvrdých želatinových tobolek a přípravek Lescol 80 mg ve formě potahovaných tablet s řízeným uvolňováním.

Dne 24. července 2007 držitel rozhodnutí o registraci, společnost Novartis, dokončil Společný pracovní návrh EU týkající se znění pediatrických indikací přípravku. Referenčním členským státem bylo Německo (BfArM). Po dokončení postupu předložil držitel rozhodnutí o registraci schválené znění pediatrických indikací přípravku všem členským státům EU.

Lescol byl zařazen do seznamu přípravků, u kterých má být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Sjednocení hledisek kvality nebylo součástí tohoto postupu na základě článku 30.

Oddíl 4.1 - Terapeutické indikace

- **Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidémie**

Výbor CHMP se s držitelem rozhodnutí o registraci shodl na skutečnosti, že v oddílu indikací přípravku není nutné uvádět další údaje týkající se vyřazení určitých lipoproteinových poruch (např. homozygotní varianty familiární hypercholesterolemie a další typy onemocnění dle Fredricksona s převahou hypertriglyceridemie nebo sekundárních forem hypercholesterolemie). Výbor CHMP rovněž souhlasil s návrhem držitele rozhodnutí o registraci nezahrnout do oddílu indikací přípravku doporučení týkající se stanovení příčiny sekundární hypercholesterolemie. Návrh držitele rozhodnutí o registraci zahrnout odpověď na dietu a další opatření (např. cvičení, snížení hmotnosti) byl rovněž považován za přijatelný vzhledem k tomu, že je v souladu s údaji o jiných statinových přípravcích.

Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním, které bylo pro tuto indikaci navrženo držitelem rozhodnutí o registraci :

„Léčba dospělých s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk diety v případě, že odpověď na dietu nebo nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, snížení hmotnosti) není adekvátní.“

Pediatrická populace pacientů

Otevřený návrh studie a chybění placebem kontrolované kontrolní skupiny neumožnilo vzhledem k metodickým omezením vyvodit konečný závěr týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku v této populaci pacientů. V rámci společného pracovního návrhu EU navíc nebyly uděleny žádné indikace pro pediatrické pacienty a pro tento postup podle čl. 30 nebyly předloženy žádné nové klinické údaje. Výbor CHMP se proto shodl na tom, že dostupné klinické údaje lze považovat za postačující k podpoření indikace přípravku u dětí.

- **Sekundární prevence hlavních nežádoucích srdečních příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IHS), kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI)**

Indikace přípravku v sekundární prevenci u pacientů, kteří podstoupili PCI, je založena na Studii preventivního programu přípravku Lescol (Lescol Intervention Prevention Study, LIPS). Studie LIPS (studie LES-EUR-01) byla provedena za účelem zjištění, zda léčba fluvastatinem snižuje dlouhodobé riziko MACE (tj. srdeční smrt, nefatální infarkt myokardu (IM) a zprůchodnění koronárních cév) u

pacientů s ICHS, kteří úspěšně podstoupili PCI. Výskyt MACE byl 21,4% u pacientů užívajících fluvastatin a 26,7% u pacientů užívajících placebo. Na základě Coxovy regresní analýzy byla hodnota odhadovaného relativního rizika pro MACE 0,78, což odpovídá statisticky významnému 22% snížení rizika výskytu MACE u pacientů léčených přípravkem Lescol ve srovnání s placebo skupinou. Relativní riziko srdeční smrti (RR 0,53) a srdeční smrti a nefatálního IM (RR 0,69) bylo rovněž nižší než 1, avšak studie nebyla zaměřena na tyto výsledné ukazatele. Tento výsledek nezávisel na výchozích hodnotách celkového cholesterolu.

Přípravek Lescol byl celkově dobře snášen, byl bezpečný a zaznamenaný profil bezpečnosti odpovídal známému profilu nežádoucích účinků přípravku.

Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním, které bylo pro tuto indikaci navrženo držitelem rozhodnutí o registraci :

„Sekundární prevence hlavních nežádoucích srdečních příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (viz oddíl 5.1).“

Oddíl 4.2 - Dávkování a způsob podání

- **Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidémie**

Doporučení pro podávání počáteční dávky

Výbor CHMP byl toho názoru, že podávání navrhované počáteční dávky 40 mg u pacientů, u kterých je nutné snížit hladinu LDL-C o $\geq 25\%$, je podloženo předloženými klinickými údaji. Z hlediska účinnosti zajišťovala dávka 80 mg ve 24. týdnu studie spolehlivé snížení hladiny LDL-C o alespoň 30% oproti výchozí hodnotě. Z analýzy databáze sloučených klinických studií přípravku Lescol IR nebo registračních studií přípravku Lescol XL, které poskytl žadatel, vyplývá, že pravděpodobnost dosažení snížení hladiny LDL o $\geq 25\%$ je při užívání 20mg denní dávky fluvastatinu nízká. Rovněž míra relativního snížení hodnoty LDL-C je podobná u všech skupin s odlišnou výchozí hladinou LDL-C. Výbor CHMP proto doporučil titrovat úvodní 40mg dávku přípravku až na dávku 80 mg/den s ohledem na odpověď pacienta, která by měla v tomto případě být z hlediska účinnosti a bezpečnosti adekvátní. To je rovněž v souladu se všemi doporučeními, která se týkají dávkování statinů.

Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním pro flexibilní úvodní dávkování přípravku v množství 40-80 mg:

„Doporučené dávkovací rozmezí je 20 až 80 mg/den. Pacienti, u nichž je nutné snížit hladinu LDL-C na cílovou hodnotu $< 25\%$, mohou užívat úvodní 20mg dávku přípravku v podobě jedné tablety denně, a to večer. Pacienti, u kterých je nutné snížit hladinu LDL-C na cílovou hodnotu $\geq 25\%$, mohou užívat úvodní 40 mg dávku přípravku v podobě jedné tablety denně, a to večer. Tuto dávku lze titrovat až na množství 80 mg denně, které se podává v jedné dávce (jedna tableta přípravku Lescol XL) během dne nebo v podobě jedné 40mg tablety dvakrát denně (jedna ráno a jedna večer).“

Souběžná léčba dalšími léky upravujícími hladinu lipidů

Žadatel předložil publikované údaje na podporu účinnosti a bezpečnosti přípravků Lescol/Lescol XL podávaných v kombinaci s kyselinou nikotinovou, cholestyraminem a fibráty. Vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s fibráty nebo niacinem bylo zaznamenáno zvýšené riziko myopatie, je nutné tyto kombinace předepisovat s opatrností.

Následující návrh znění držitele rozhodnutí o registraci byl výborem CHMP považován za přijatelný:

„Přípravek Lescol je účinný při podávání v monoterapii. Pokud je přípravek Lescol podáván v kombinaci s cholestyraminem nebo jinými pryskyřicemi, měl by se užívat alespoň 4 hodiny po podání pryskyřice, aby se zamezilo vzniku významných interakcí, které jsou způsobeny navázáním léčivé látky na pryskyřici. V případech, kdy je nezbytné podávat přípravek spolu s fibráty nebo niacinem, je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika souběžné léčby (viz oddíl 4.5 týkající se užívání fibrátů a niacinu).“

- **Sekundární prevence hlavních nežádoucích srdečních příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI).**

Pro indikaci přípravku v sekundární prevenci ICHS u pacientů, kteří podstoupili katéetrovou léčbu/PCI, byla navržena dávka 80 mg považována za přijatelnou. Ve studii LIPS, ze které se v případě této indikace vychází, byla denní dávka 80 mg fluvastatinu (tj. přípravek Lescol IR 40 mg dvakrát denně) použita jako úvodní.

Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním, které navrhl držitel rozhodnutí o registraci:
„Pro pacienty trpící ischemickou chorobou srdeční, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci, je indikována denní dávka 80 mg.“

Doba podávání léčby a jídla

Doporučení podávat tobolky přípravku Lescol nezávisle na jídle je jednotné ve všech členských státech EU.

Intervaly titrace dávky

Údaje týkající se snižování hladiny LDL-C v různých časových obdobích založené na souhrnných analýzách účinnosti přípravku Lescol XL v rámci registračních studií podporují následující doporučení:

„Maximálního účinku podávané dávky přípravku na snížení hladin lipidů je dosaženo během 4 týdnů. Úpravu dávkování lze provádět ve 4týdenních nebo delších intervalech.“

Zvláštní skupiny pacientů

DĚTI A DOSPÍVAJÍCÍ

Mírné úpravy znění formulace ze společného pracovního návrhu jsou v souladu s údaji, které se týkají dětské populace, a byly považovány za přijatelné.

Výbor CHMP schválil následující znění:

„Děti a dospívající s heterozygotní formou familiární hypercholesterolémie

Před zahájením léčby přípravkem Lescol/Lescol XL u dětí a dospívajících ve věku 9 let a starších s heterozygotní formou familiární hypercholesterolémie by měla být u pacienta zahájena standardní dieta pro snížení cholesterolu a tuto dietu je nutné dodržovat i během léčby.

Doporučená počáteční dávka je jedna 20mg tobolka přípravku Lescol. Úpravu dávkování lze provádět v 6týdenních intervalech. Dávkování je nutné individualizovat v závislosti na výchozích hladinách LDL-C a s ohledem na dosažení doporučeného cíle léčby. Maximální denní dávka je 80 mg, a to buď ve formě 40 mg tobolek přípravku Lescol podávané dvakrát denně nebo ve formě 80mg tablety přípravku Lescol podávané jednou denně.

Užívání fluvastatinu v kombinaci s kyselinou nikotinovou, cholestyraminem nebo fibráty nebylo u dětí a dospívajících zkoumáno.

Podávání přípravku Lescol/Lescol XL bylo zkoumáno pouze u dětí ve věku 9 let a starších s heterozygotní formou familiární hypercholesterolémie.

STARŠÍ PACIENTI

Doporučené dávkování u starších pacientů je jednotné ve všech členských státech a uvádí, že není nutné u takových pacientů dávkování upravovat.

PORUCHA FUNKCE JATER

Tvrzení, že přípravek Lescol/Lescol XL je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz, je obsahem tohoto oddílu 4.2 a rovněž oddílů 4.3, 4.4 a 5.2.

PORUCHA FUNKCE LEDVIN

Analýzy databáze sloučených klinických studií přípravku Lescol a studie ALERT, které žadatel předložil, poskytují další údaje ohledně účinnosti a bezpečnosti fluvastatinu 40-80 mg u pacientů s onemocněním ledvin. Stále však není možné vyvodit příslušné závěry týkající se příznivého poměru přínosů a rizik dávek fluvastatinu >40 mg podávaných pacientům se závažným onemocněním ledvin vzhledem k tomu, že nebylo možné provést přímé srovnání velikostí dávek mezi přípravkem Lescol 40 vs 80 mg/den a počet zkoumaných pacientů se závažným onemocněním ledvin byl omezen. Dostupná data nicméně naznačují, že pro všechny kategorie poškození funkce ledvin neexistují u přípravku Lescol ve srovnání s placebem žádné závažné obavy týkající se bezpečnosti. Pro kontraindikaci dávek >40 mg u závažné poruchy funkce ledvin tedy neexistuje zřejmý důvod, je však vhodné zahájit podávání tak vysokých dávek se zvýšenou opatrností.

Na základě doporučení výboru CHMP byla odsouhlasena následující formulace:

„Porucha funkce ledvin

Přípravek Lescol/Lescol XL je z organismu odstraňován játry a méně než 6% podané dávky se vylučuje močí. Farmakokinetika fluvastatinu se u pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin nemění. Proto u těchto pacientů není nutná úprava dávkování, avšak vzhledem k omezené zkušenosti s podáváním dávek >40mg/den v případě závažného poškození funkce ledvin (CrCL <0,5 ml/s nebo 30 ml/min) je nutné zahájit jejich podávání se zvýšenou opatrností.”

Oddíl 4.3 - Kontraindikace

Všechny členské státy EU se shodly na kontraindikaci přípravku Lescol/Lescol XL u pacientů se známou přecitlivělostí na fluvastatin nebo jakoukoli jinou složku přípravku a u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz. Vzhledem k pravděpodobnosti teratogenních účinků lékové třídy statinů je poměr přínosů a rizik používání statinů včetně fluvastatinu v těhotenství pokládán za nepříznivý a kontraindikace jeho podávání v těhotenství byla potvrzena.

Oddíl 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výbor CHMP považoval za přijatelné zachovat doporučení týkající se vyšetřování jaterních funkcí, které bylo do klinické praxe zavedeno v posledním(-ch) desetiletí(-ch), ačkoliv v nedávné době se odborníci z různých oborů vyjádřili proti pravidelnému sledování hladiny transamináz.

Navržený text s doporučeními, která se týkají kosterního svalstva, odráží znění textu, které je v současné době přijato ve většině členských států EU, a je v souladu s různými publikovanými doporučeními, která se týkají kosterního svalstva z hlediska zvláštních upozornění a opatření pro použití. Tvrzení, že ojedinělé případy výskytu myopatie byly hlášeny po uvedení přípravku na trh, a to v souvislosti se souběžným podáváním fluvastatinu a cyklosporinu, a informace týkající se souběžného podávání fluvastatinu a kolchicinu, byly součástí návrhu předloženého žadatelem a výbor CHMP jej odsouhlasil. V obecném prohlášení pro imunosupresiva je dostatečně zahrnuto především doporučení týkající se transplantace srdce a cyklosporinu.

Na základě zprávy vypracované pracovní skupinou pro farmakovigilanci (PhVWP), která se týká inhibitorů HMG CoA reduktázy, byl rovněž tento oddíl aktualizován ve smyslu zařazení intersticiálního plicního onemocnění. Výbor CHMP tedy přijal navrženou formulaci pro pediatrickou populaci, která je ve shodě s formulací vypracovanou v rámci Společného pracovního návrhu EU.

U pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie (HoFH) nejsou pro přípravek Lescol k dispozici žádné klinické údaje, a to je v tomto oddílu rovněž uvedeno.

Oddíl 4.5 - Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Interakce s potravinami byly omezeny pouze na grapefruitový džus.

Oddíl 4.6 - Těhotenství a kojení

Žadatel souhlasil s tím, že kontraindikaci statinů hodnocenou z lékařského hlediska jako škodlivé pro plod (nebo pro kojeného novorozence) nelze vyloučit. Do souhrnu údajů o přípravku bylo zahrnuto doporučení, že *ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci* a léčbu přípravkem Lescol/Lescol XL je nutné přerušit v případě, že žena otěhotní.

V naprosté většině členských států EU je přípravek Lescol/Lescol XL kontraindikován u kojících žen a žadatel zahrnul vyjádření v tomto smyslu do souhrnu údajů o přípravku.

Oddíl 4.7 - Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V souhrnu údajů o přípravku je zahrnuta formulace, že studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Oddíl 4.8 - Nežádoucí účinky

Současný seznam nežádoucích účinků vyjma anafylaktické reakce, která byla do seznamu zařazena v nedávné době, je uveden v souhrnech údajů o přípravku ve všech členských státech EU. Údaje o přípravku byly rovněž aktualizovány v souladu se zprávou pracovní skupiny PhVWP výboru CHMP týkající se inhibitorů HMG CoA reduktázy, a to ve smyslu zařazení následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s užíváním některých statinů: poruchy spánku včetně nespavosti a nočních můr, ztráta paměti, poruchy sexuální funkce, deprese, ve výjimečných případech intersticiální plicní onemocnění, především v souvislosti s dlouhodobou léčbou. Žadatel rovněž do souhrnu údajů o přípravku zařadil stanovisko ze Společného pracovního návrhu EU.

Oddíl 4.9 - Předávkování

Obecné doporučení týkající se sledování jaterních funkcí a hladin CK se jeví jako rozumný přístup vzhledem k tomu, že výskyt negativních účinků přípravku na játra a svaly lze obecně očekávat při předávkování statiny. Obecné doporučení provádět „podpůrná opatření“ by v případě potřeby zahrnovala opatření zaměřená na dekontaminaci gastrointestinálního traktu.

Oddíl 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti

Vzhledem k nesourodsti předložených údajů z klinických studií dyslipidémie mezi různými členskými státy byl navržen stručný text, který zahrnuje údaje ze souhrnných placebem kontrolovaných studií přípravku Lescol IR a údaje z programu zkoušení přípravku Lescol XL. Výsledky z obou programů ve 24. týdnu byly uspořádány do jednoduché tabulky s minimálním opakováním textu pro zvýšení srozumitelnosti informací a snadné použití.

Žadatel předložil souhrn dat z klinické Studie lipoproteinů a koronární aterosklerózy (LCAS) včetně prohlášení o neznámosti významu angiografických nálezů.

Souhrn údajů z klinické Studie preventivního programu přípravku Lescol (LIPS), který je v současné době zaveden ve většině členských států, se zdál nejvýstižnější, a proto jej žadatel předložil. Do souhrnu byla zahrnuta informace o tom, že studie byla prováděna u pacientů, kteří podstoupili PCI.

Rovněž informace ze Společného pracovního návrhu EU, které se týkají indikací u dětí, byly s mírnými úpravami zařazeny do souhrnu údajů o přípravku.

Oddíl 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti

Výbor CHMP souhlasil se zněním, které navrhl držitel rozhodnutí o registraci.

Oddíl 5.3 - Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V průběhu řízení byl žadatel požádán o předložení krátkého kvalitativního stanoviska, které shrnuje tento oddíl s ohledem na výsledky preklinických studií a je vypracováno v souladu s Pokyny týkajícími se souhrnu údajů o přípravku. Návrh držitele rozhodnutí o registraci byl pozměněn a výbor CHMP jej považoval za přijatelný.

„Konvenční studie včetně studií bezpečnostní farmakologie, genotoxicity, toxicity po opakovaném podávání, kancerogenity a reprodukční toxicity nenaznačují existenci dalších rizik pro pacienta kromě těch, která souvisí s farmakologickým mechanismem účinku. V rámci studií toxicity bylo zjištěno množství změn, které jsou pro inhibitory HMG-CoA reduktázy běžné. Na základě klinických pozorování se již doporučuje provádět vyšetření jaterních funkcí (viz oddíl 4.4). Toxicita přípravku pozorovaná u zvířat buď nebyla považována za významnou pro použití přípravku u lidí, nebo byla pozorována pouze při expozicích dostatečně přesahujících maximální lidskou expozici, což ukazuje na jejich malou relevanci pro klinické použití. Navzdory teoretickým úvahám týkajícím se role cholesterolu ve vývoji embrya studie fluvastatinu u zvířat nenasvědčují existenci embryotoxicity a teratogenního potenciálu tohoto přípravku.“

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu že,

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Lescol a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí přílohy III.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci podporují následující indikace:

- Léčba primární hypercholesterolémie nebo smíšené dyslipidémie jako doplněk diety v případě, že odpověď na dietu nebo nefarmakologickou léčbu (např. cvičení, snížení hmotnosti) není adekvátní.
- Sekundární prevence hlavních nežádoucích srdečních příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (viz oddíl 5.1).

Vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje podporující indikaci „*Přípravek Lescol/Lescol XL je indikován ke zpomalení progresu aterosklerózy koronárních cév u dospělých, kteří trpí primární hypercholesterolémií a ischemickou chorobou srdeční*“, které nebyly klinicky významné, nebylo možné prokázat příznivý poměr přínosů a rizik.

Pediatrická indikace přípravku nebyla schválena v rámci hodnocení údajů získaných od dětských pacientů během postupu EU, který se týkal vypracování společného návrhu znění indikací přípravku. Vzhledem k tomu, že během procesu sjednocení nebyly k dispozici žádné nové údaje, potvrdil výbor CHMP stanovisko, že nelze v rámci procesu sjednocení podle článku 30 schválit pediatrické indikace přípravku. Příslušné znění pro pediatrickou populaci bylo nicméně zahrnuto do oddílů souhrnu údajů o přípravku na základě dohody v rámci postupu EU, který se týkal vypracování společného návrhu znění indikací přípravku; jednalo se o oddíly 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Jelikož z dostupných údajů vyplývá, že ve srovnání s placebem nepředstavuje přípravek Lescol žádné závažné riziko z hlediska bezpečnosti ani pro jednu kategorii úrovně renálních funkcí, schválil výbor CHMP indikaci dávek >40 mg u pacientů se závažným onemocněním ledvin za předpokladu zahájení podávání takto vysokých dávek se zvýšenou opatrností. Co se týče oddílu 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti, byl návrh držitele pozměněn a výbor CHMP jej považoval za přijatelný.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 20 mg tvrdé tobolky

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky

Lescol XL a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: fluvastatinum (jako fluvastatinum natricum)

Jedna tvrdá tobolka přípravku Lescol obsahuje 21,06 mg fluvastatinum natricum, což odpovídá 20 mg fluvastatinum nebo 42,12 mg fluvastatinum natricum, což odpovídá 40 mg fluvastatinum.

Jedna tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Lescol XL obsahuje 84,24 mg fluvastatinum natricum, což odpovídá 80 mg fluvastatinum.

Pomocné látky:

[Doplní se národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdá tobolka.

Tableta s prodlouženým uvolňováním

[Doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dyslipidemie

Léčba dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk k dietě, kdy dietní režim, nebo jiná nefarmakologická léčba (např. cvičení, snížení tělesné hmotnosti) nejsou dostačující.

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční

Sekundární prevence závažných srdečních příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční po perkutánní koronární intervenci (PCI) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Dyslipidemie

Před zahájením léčby přípravkem Lescol/LescolXL by měli pacienti dodržovat standardní nízkocholesteolovou dietu, ve které by měli pokračovat i během léčby.

Úvodní a udržovací dávka by měla být zvolena individuálně na základě výchozích hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) a stanoveného cíle léčby.

Doporučený dávkovací režim je 20 až 80 mg denně. U pacientů, u kterých je cílem snížit hladinu LDL cholesterolu o < 25%, je doporučenou úvodní dávkou 20 mg, tj. jedna 20 mg tobolka večer. U pacientů, kterých je cílem snížit hladinu LDL cholesterolu o ≥ 25%, je doporučenou počáteční dávkou

40 mg v jedné tobolce jednou denně večer. Dávka může být titrována až na 80 mg denně, podávaná jako jednotlivá dávka (jedna tableta Lescolu XL) v kteroukoli denní dobu, nebo jako jedna 40 mg tobolka podávaná dvakrát denně (jedna tobolka ráno a jedna večer).

Maximálního hypolipidemického účinku dané dávky je dosaženo během 4 týdnů. Úprava dávkování by se měla provádět ve 4týdenních nebo vícetýdenních intervalech.

Sekundární prevence u ischemické choroby srdeční

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční po perkutánní koronární intervenci je vhodná dávka 80 mg denně.

Lescol je účinný v monoterapii. Pokud je Lescol používán s cholestyraminem nebo jinými pryskyřicemi, tak by měl být podáván nejméně 4 hodiny po pryskyřici, aby se zabránilo významné interakci způsobené navázáním tohoto léčivého přípravku na pryskyřici. V případech současného podání s fibráty nebo niacinem je nezbytné, aby byl pečlivě zvážěn prospěch a riziko souběžného podání (pro použití s fibráty nebo niacinem viz bod 4.5).

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Před zahájením léčby přípravky Lescol/Lescol XL u dětí a mladistvých ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií by měl pacient dodržovat standardní nízkocholesterolovou dietu a pokračovat v ní i během léčby.

Doporučená počáteční dávka je 20 mg, jedna tobolka Lescol 20 mg. Úprava dávky by měla být prováděna v 6-týdenních intervalech. Dávky by měly být zvoleny individuálně podle výchozích hladin LDL cholesterolu a dle stanoveného cíle léčby. Maximální denní podaná dávka je 80 mg buď jako tobolka Lescolu 40 mg dvakrát denně nebo jako jedna tableta Lescol 80 mg jednou denně.

Podávání fluvastatinu v kombinaci s kyselinou nikotinovou, cholestyraminem nebo fibráty nebylo u dětí a mladistvých studováno.

Lescol/Lescol XL byl zkoumán pouze u dětí ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

Porucha funkce ledvin

Lescol/Lescol XL je vylučován játry, pouze méně než 6% podané dávky je vyloučeno močí. U pacientů s mírnou až těžkou insuficiencí ledvin zůstává farmakokinetika fluvastatinu nezměněna. U těchto pacientů tedy není nutné dávkování upravovat, nicméně, vzhledem k omezeným zkušenostem s dávkami > 40 mg denně v případech těžké poruchy funkce ledvin (CrCL <0,5 ml/sekundu or 30 ml/min), zahájení léčby těmito dávkami by mělo být prováděno s opatrností.

Porucha funkce jater

Lescol/Lescol XL je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo s přetrvávajícím zvýšením hodnot sérových transamináz nejasné etiologie (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky u této populace není nutná.

Způsob podání

Lescol tobolky a Lescol XL tablety mohou být užívány nalačno nebo s jídlem a měly by se polykat celé a zapíjet sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Lescol/Lescol XL je kontraindikován:

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku fluvastatin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo přetrvávajícím zvýšením hodnot sérových transamináz nejasné etiologie (viz bod 4.2, 4.4 a 4.8).
- během těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní funkce

Tak jako u ostatních hypolipidemik se doporučuje provést vyšetření jaterních funkcí před zahájením léčby, dále pak za 12 týdnů po zahájení léčby nebo při zvýšení dávky, dále pak u všech pacientů v pravidelných intervalech. Pokud dojde ke zvýšení aspartátaminotransferázy nebo alaninaminotransferázy o více než je trojnásobek horního limitu normální hodnoty a tyto hodnoty přetrvávají, měla by být léčba ukončena. Ve velmi vzácných případech byl pozorován vývoj pravěpodobně polékové hepatitidy, která vymizela po přerušení léčby.

U pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo u osob se zvýšenou konzumací alkoholu léčených přípravky Lescol/Lescol XL je nutná zvýšená opatrnost.

Kosterní svalstvo

V souvislosti s fluvastatinem byla vzácně hlášena myopatie. Velmi vzácně byla pozorována myozitida a rabdomyolýza. U pacientů s nevysvětlitelnými difúzními bolestmi svalů, citlivostí svalů na dotek nebo svalovou slabostí a/nebo v případech značného zvýšení hodnot kreatinkinázy (CK) je nutné zvážit možnost výskytu myopatie, myozitidy nebo rabdomyolýzy. Pacienti by měli být proto informováni, aby neprodleně oznámili lékaři přítomnost nevysvětlitelné bolesti svalů, citlivosti svalů na dotek nebo svalové slabosti, a to zvláště tehdy, pokud jsou tyto příznaky doprovázeny únavou nebo teplotou.

Stanovení kreatinkinázy

V současné době nejsou u asymptomatických pacientů léčených statiny žádné důvody k rutinnímu monitorování plazmatické hladiny celkové CK nebo hladin jiných svalových enzymů. Pokud má být stanovena CK, tak by její stanovení nemělo být prováděno po usilovném cvičení nebo v případě přítomnosti jiné pravděpodobně možné příčiny zvýšení CK, která ztěžuje interpretaci nalezených hodnot.

Před zahájením léčby

Obdobně jako jiné statiny, fluvastatin by měl být lékaři předepisován s opatrností u pacientů s predispozičními faktory pro rabdomyolýzu a její komplikace. Stanovení hladiny CK by mělo být provedeno před zahájením léčby fluvastatinem v následujících případech:

- Při poruchách funkce ledvin.
- Při hypotyreóze.
- Při osobní nebo rodinné anamnéze dědičných svalových onemocnění.
- Při svalové toxicitě během předchozího podávání statinu nebo fibrátu.
- Při abusu alkoholu.
- U starších pacientů (> 70 roků) je nutné zvážit stanovení CK z důvodu přítomnosti jiných predispozičních faktorů pro rabdomyolýzu.

V takovýchto situacích je nutné zvážit riziko léčby s ohledem na přínos léčby a doporučuje se klinické sledování. Pokud jsou významně zvýšeny výchozí hladiny CK (> 5x ULN), mělo by být pro potvrzení výsledků jejich stanovení zopakováno během následujících 5 až 7 dnů. Jestliže jsou výchozí hladiny CK stále významně zvýšeny (> 5x ULN), neměla by být léčba zahájena.

V průběhu terapie

Pokud se u pacientů užívajících fluvastatin vyskytnou svalové příznaky, jako je svalová bolest, svalová slabost nebo křeče, musí jim být stanoveny hladiny CK. Pokud jsou nalezené hladiny významně vyšší ($> 5 \times \text{ULN}$), musí být léčba ukončena.

Jestliže jsou svalové příznaky závažné a jsou příčinou každodenních potíží, i když je hladina CK $\leq 5 \times \text{ULN}$, mělo by být zváženo přerušení léčby.

V případě, že příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normálním hodnotám, je možné uvažovat o znovu zahájení léčby fluvastatinem nebo jinými statiny nejnižší dávkou a za přísného sledování pacienta.

Zvýšené riziko myopatie bylo pozorováno u pacientů léčených imunosupresivy (včetně cyklosporinu), fibráty, kyselinou nikotinovou nebo erythromycinem společně s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Po uvedení na trh byly hlášeny ojedinělé případy myopatie při souběžném podávání fluvastatinu s cyklosporinem nebo fluvastatinu s kolchicinem. Přípravky Lescol/Lescol XL by v kombinaci s výše uvedenými léky měly být podávány s opatrností (viz bod 4.5).

Intersticiální onemocnění plic

Ojediněle byly při podávání některých statinů, zvláště při jejich dlouhodobém podávání, hlášeny případy intersticiálního onemocnění plic (viz bod 4.8). Mezi příznaky patří dušnost, neproduktivní, suchý kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, úbytek hmotnosti, horečka). V případě podezření na vznik intersticiálního onemocnění plic má být léčba statiny ukončena.

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

U pacientů mladších 18 let nebyla bezpečnost a účinnost léčby studována déle než dva roky. Údaje o fyzickém, intelektuálním a sexuální vývoji při dlouhodobém podávání nejsou dostupné. Dlouhodobá účinnost léčby přípravky Lescol/Lescol XL v dětství na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Podávání fluvastatinu bylo studováno pouze u dětí ve věku 9 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (podrobnosti viz bod 5.1). U dětí před pubertou by mělo být před zahájením léčby pečlivě posouzeno potenciální riziko a přínos léčby, protože v této skupině jsou jen velmi omezené zkušenosti.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Údaje o podávání fluvastatinu u pacientů s velmi vzácným onemocněním- homozygotní familiární hypercholesterolemií nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fibráty a niacin

Souběžné podávání fluvastatinu s bezafibrátem, gemfibrozilem, ciprofibrátem nebo niacinem (kyselina nikotinová) nemělo klinicky významný vliv na biologickou dostupnost fluvastatinu nebo jiných hypolipidemik. Protože bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie a/nebo rabdomyolýzy u pacientů léčených jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy souběžně s jakoukoli z těchto molekul, je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko souběžného podání a tyto kombinace podávat pouze se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Kolchicin

V ojedinělých případech byla při souběžném podávání fluvastatinu s kolchicinem hlášena mytoxická zahrnující svalovou bolest, slabost a rabdomyolýzu. Je třeba pečlivě zvážit přínos a riziko souběžného podání a tyto kombinace podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Studie provedené u pacientů po transplantaci ledvin ukazují, že biologická dostupnost fluvastatinu (až do dávky 40 mg/den) není u pacientů se stabilním režimem léčby cyklosporinem významně klinicky zvýšena. Výsledky jiné studie, kdy byl Lescol XL tablety (80 mg fluvastatinu) podáván pacientům po transplantaci ledvin se stabilním cyklosporinovým režimem ukázaly, že expozice fluvastatinu (AUC) a maximální koncentrace (C_{max}) byly, ve srovnání s historickými (dříve získanými) údaji u zdravých jedinců, zvýšeny na dvojnásobek. Přestože zvýšení hladin fluvastatinu nebylo klinicky významné, měla by být tato kombinace používána s opatrností (viz bod 4.4).

Lescol tobolky (40 mg fluvastatinu) a Lescol XL tablety (80 mg fluvastatinu) neměly žádný vliv na biologickou dostupnost cyklosporinu, pokud byly podávány současně.

Warfarin a jiné deriváty kumarinu

Při souběžném podávání fluvastatinu a jednorázové dávky warfarinu nedošlo u zdravých dobrovolníků k nepříznivému ovlivnění plazmatických hladin warfarinu ani protrombinového času v porovnání s hodnotami po podání samotného warfarinu.

Nicméně, v ojedinělých případech byl pozorován výskyt epizod krvácení a/nebo prodloužení protrombinového času u pacientů, kterým je podáván fluvastatin v kombinaci s warfarinem nebo jinými deriváty kumarinu. U pacientů, kterým je podáván warfarin nebo jiné deriváty kumarinu, se doporučuje při zahájení a ukončení léčby fluvastatinem, nebo při změně dávky monitorovat protrombinový čas.

Rifampicin

Podávání fluvastatinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl předtím podáván rifampicin, mělo za následek snížení biologické dostupnosti fluvastatinu přibližně o 50%. Přestože v současnosti neexistuje klinický důkaz o tom, že by u pacientů dlouhodobě léčených rifampicinem (např. léčba tuberkulózy) byl snížen hypolipidemický účinek fluvastatinu, může být opodstatněno vhodně upravit dávkování fluvastatinu, aby bylo dosaženo uspokojivého snížení hladin lipidů.

Perorální antidiabetika

Pacienti užívající perorálně sulfonylureu (glibenklamid (glyburid), tolbutamid) k léčbě na inzulinu nezávislého (typu 2) diabetu mellitu (NIDDM- non- inzulin –dependentního diabetu mellitu), nevede přidání fluvastatinu ke klinicky významným změnám glykemické kontroly. U NIDDM pacientů léčených glibenklamidem (n=32) zvýšilo podání fluvastatinu (40 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů) průměrnou C_{max} glibenklamidu o cca 50%, AUC glibenklamidu o cca 69% a $t_{1/2}$, glibenklamidu o cca 121%. Glibenklamid (5 až 20 mg denně) zvyšuje průměrnou C_{max} fluvastatinu o 44% a AUC fluvastatinu o 51%. V této studii nedošlo k žádným změnám hladin glukosy, inzulinu a C-peptidu. Nicméně, pacienti, kterým je souběžně podáván glibenklamid (glyburidu) a fluvastatin, by měli být náležitě sledováni, jestliže je jim dávka fluvastatinu zvýšena na 80 mg denně.

Sekvestranty žlučové kyseliny

Fluvastatin by měl být podáván nejméně 4 hodiny po podání pryskyřice (např. cholestyraminu), aby se zamezilo významné interakci, způsobené navázáním fluvastatinu na pryskyřici.

Flukonazol

Podávání fluvastatinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl předtím podáván flukonazol (inhibitor CYP 2C9), vedlo ke zvýšení expozice fluvastatinem o 84% a maximální koncentrace o 44%. Ačkoli nebylo klinicky prokázáno, že by byl u pacientů, kterým byl před podáním fluvastatinu po dobu 4 dní podáván flukonazol, změněn bezpečnostní profil fluvastatinu, je při souběžném podávání fluvastatinu s flukonazolem nutná opatrnost.

Antagonisté histaminových H2 receptorů a inhibitory protonové pumpy

Souběžné podávání fluvastatinu s cimetidinem, ranitidinem nebo omeprazolem vede ke zvýšení biologické dostupnosti fluvastatinu, toto zvýšení ale nemá žádný klinický dopad (relevanci).

Fenytoin

Celková míra změn ve farmakokinetice fenytoinu během souběžného podání s fluvastatinem je relativně malá a není klinicky významná. Tudíž je pravidelné vyšetřování hladin fenytoinu v plazmě během souběžného podávání s fluvastatinem dostačující.

Kardiovaskulární léčivé přípravky

Při souběžném podávání fluvastatinu s propranololem, digoxinem, losartanem nebo amlodipinem se nevyskytly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Pokud je fluvastatin podáván v kombinaci s těmito přípravky, není na základě farmakokinetických údajů nutná úprava dávkování nebo monitorování hladin.

Itrakonazol a erythromycin

Souběžné podávání fluvastatinu se silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 itrakonazolem a erytromycinem má minimální vliv na biologickou dostupnost fluvastatinu. Vzhledem k minimálnímu zapojení tohoto enzymu do metabolismu fluvastatinu se neočekává, že by jiné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, cyklosporin) ovlivnily biologickou dostupnost fluvastatinu.

Grapefruitová šťáva

Protože nejsou k dispozici údaje o interakci fluvastatinu s jinými substráty CYP3A4, neočekává se, že by fluvastatin interagoval s grapefruitovou šťávou.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání fluvastatinu v těhotenství.

Protože inhibitory HMG-CoA reduktázy snižují syntézu cholesterolu a pravděpodobně i jiných biologicky aktivních látek odvozených od cholesterolu, mohly by, pokud jsou podávány těhotným ženám, být příčinou poškození plodu. Proto je Lescol/Lescol XL během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musejí užívat účinnou kontracepci.

Jestliže pacientka během léčby přípravky Lescol/Lescol XL otěhotní, je nutné léčbu přerušit.

Kojení

Na základě předklinických údajů se předpokládá, že fluvastatin přestupuje do mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o účincích fluvastatinu na novorozence/kojence.

Lescol/Lescol XL je u kojících žen kontraindikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie o účincích fluvastatinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří mírné gastrointestinální symptomy, nespavost a bolesti hlavy.

Nežádoucí účinky (viz Tabulka 1) jsou řazeny podle četnosti, nejčetnější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) velmi vzácné ($< 1/10\,000$), a to včetně jednotlivých případů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné:	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné:	Anafylaktická reakce
Psychiatrické poruchy	
časté:	Nespavost
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesti hlavy
Velmi vzácné:	Parestezie, dysestezie, hypestezie, o kterých je známo, že mohou souviset se základní poruchou lipidového metabolismu.
Cévní poruchy	
Velmi vzácné:	Vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Dyspepsie, bolesti břicha, nauzea
Velmi vzácné:	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné:	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Vzácné:	Poruchy přecitlivělosti například vyrážka a kopřivka
Velmi vzácné:	Ostatní kožní reakce (např. ekzém, dermatitida, bulózní exantém), otoky obličeje, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Vzácné:	Myalgie, svalová slabost, myopatie
Velmi vzácné:	Rabdomyolýza, myositida, reakce podobné lupus erythematoses

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s jinými statiny:

- Poruchy spánku zahrnující nespavost a noční můry
- Ztráta paměti
- Sexuální poruchy
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního onemocnění plic, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Bezpečnostní profil fluvastatinu u dětí a mladistvých s heterozygotní familiární hypercholesterolemií hodnocený u 114 pacientů ve věku 9 až 17 roků léčených ve dvou otevřených nesrovnávacích klinických studiích byl podobný profilu pozorovanému u dospělých. V žádné z těchto dvou studií nebyly pozorovány účinky na růst a pohlavní dospívání. Možnost těchto studií detekovat jakýkoli účinek léčby v této oblasti byl však nízký.

Laboratorní nálezy

Biochemické změny jaterních funkcí byly spojeny s podáváním inhibitorů HMG-CoA reductázy a jiných hypolipidemik. Na základě souhrnné analýzy kontrolovaných klinických studií se potvrzené zvýšení hladin alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy o více než 3násobek horního limitu normálu vyskytlo u 0,2% pacientů užívajících Lescol tobolky 20 mg/den, u 1,5 -1,8% užívajících Lescol tobolky 40 mg/den, u 1,9% užívajících Lescol XLtablety 80 mg/den a u 2,7 až 4,9% pacientů užívajících Lescol tobolky 40 mg dvakrát denně. U většiny pacientů byly tyto abnormální biochemické nálezy asymptomatické. Výrazné zvýšení hladin CK na více než 5x ULN bylo pozorováno u velmi malého počtu pacientů (0,3 až 1,0%).

4.9 Předávkování

S předávkováním fluvastatinu jsou doposud jen omezené zkušenosti. Pro předávkování přípravky Lescol/Lescol XL neexistuje specifická léčba. Pokud by došlo k předávkování, měla by být léčba

symptomatická a podle potřeby by měla být zahájena podpůrná opatření. Měly by být monitorovány jaterní funkční testy a hladina kreatinkinázy v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory HMG-CoA reduktázy, ATC kód: C10A A04

Fluvastatin je plně syntetické hypolipidemikum, kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, který je odpovědný za konverzi HMG-CoA na mevalonát, prekurzor sterolů, včetně cholesterolu. Fluvastatin působí hlavně v játrech a převážně je racemátem dvou erythro-enantiomerů, z nichž jeden má farmakologickou aktivitu. Inhibice biosyntézy cholesterolu snižuje cholesterol v jaterních buňkách, čímž je stimulována syntéza LDL receptorů a tím stoupá vychytávání LDL částic. Konečným výsledkem těchto mechanismů je snížení koncentrace cholesterolu v plazmě.

U pacientů s hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií snižují Lescol/Lescol XL celkový cholesterol, LDL cholesterol, Apo B a triglyceridy a zvyšují HDL cholesterol.

Ve dvanácti placebem kontrolovaných klinických studiích byl 1 621 pacientům s hypercholesterolemií typu IIa nebo IIb podáván samotný Lescol v denním dávkovacím režimu 20 mg, 40 mg a 80 mg (40 mg dvakrát denně) po dobu nejméně 6 týdnů. Při analýze trvající 24 týdnů, bylo zjištěno, že podávání denních dávek 20 mg, 40 mg a 80 mg vedlo k na dávce závislému snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B (Apo B) a triglyceridů a ke zvýšení HDL cholesterolu (HDL-C) (viz Tabulka 2).

Ve třech pivotních studiích byl Lescol XL podáván více než 800 pacientům. Délka aktivní léčby byla 24 týdnů a byl při ní porovnáván Lescol XL s přípravkem Lescol 40 mg podávaným jednou nebo dvakrát denně. Lescol XL (80 mg) podávaný jednou denně významně snížil celkový cholesterol, LDL- cholesterol, triglyceridy (TG) a Apo B (viz Tabulka 2).

Terapeutické odpovědi bylo dosaženo během dvou týdnů a maximální odpovědi bylo dosaženo do čtyř týdnů. Po čtyřech týdnech léčby byl medián snížení LDL-cholesterolu 38% a v týdnu 24 (cílový parametr) byl medián snížení LDL-cholesterolu 35%. Bylo pozorováno také významné zvýšení HDL-cholesterolu.

Tabulka 2 Medián procentové změny lipidových parametrů od výchozí hodnoty do týdne 24 Placebem kontrolované studie (Lescol) a léčivou látkou kontrolované studie (Lescol XL)

Dávka	Celkový-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Všichni pacienti										
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 dvakrát denně 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
Výchozí hodnota 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 dvakrát denně 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 Údaje pro Lescol z dvanácti placebem kontrolovaných klinických studií

² Údaje pro Lescol XL ze tří 24 týdenních kontrolovaných klinických studií

Ve studii LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) byl účinek fluvastatinu na koronární aterosklerózu hodnocen kvantitativní koronarografií u mužů a žen (ve věku 35 až 75 let) s ischemickou chorobou srdeční a výchozími hodnotami LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 až 190 mg/dl). V této randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii bylo 429 pacientů léčeno fluvastatinem v dávce 40 mg denně nebo placebem. Kvantitativní koronarografie byla provedena na počátku léčby a po 2,5 letech léčby. Angiogramy byly hodnotitelné u 340 ze 429 pacientů. Léčba fluvastatinem zpomalila progresi koronárních aterosklerotických lézí po 2,5 letech o 0,072 mm (rozdíl -0,1222 až -0,022 při 95% intervalu spolehlivosti) měřené podle změn minimálního průsvitu tepen (fluvastatin -0,028 mm vs. placebo -0,100 mm). Nebyl prokázán žádný přímý vztah mezi angiografickými nálezy a rizikem kardiovaskulárních příhod.

Ve studii LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) byl účinek fluvastatinu na závažné nežádoucí srdeční příhody (MACE; tj. srdeční zástava, nefatální infarkt myokardu a na revaskularizaci koronárních tepen) stanovován u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, u kterých byla provedena první úspěšná perkutánní koronární intervence. Do studie byli zařazeni muži a ženy (18 až 80 let) s výchozí hodnotou celkového cholesterolu v rozmezí 3,5 až 7,0 mmol/l (135 to 270 mg/dl). V této randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii užívalo fluvastatin v dávce 80 mg denně po dobu 4 roků 844 pacientů. Riziko prvního výskytu MACE bylo významně sníženo o 22% ($p=0,013$) ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo ($n=833$ pacientů). Primární cílový parametr MACE se vyskytl u 21,4% pacientů léčených fluvastatinem vs. 26,7% pacientů léčených placebem (absolutní rozdíl rizika: 5,2%; 95% CI: 1,1 až 9,3). Tento příznivý účinek byl patrný především u pacientů s diabetes mellitus a u pacientů s postižením více tepen.

Děti a mladiství

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Bezpečnost a účinnost přípravků Lescol a Lescol XL u dětí a mladistvých ve věku 9-16 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena ve dvou otevřených, nekontrolovaných klinických studiích po dobu dvou let. Fluvastatinem bylo léčeno 114 pacientů (66 chlapců a 48 dívek). Fluvastatin byl podáván buď jako Lescol tobolky (20 mg/den až 40 mg dvakrát denně) nebo jako Lescol XL 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně za použití titrace dávky na základě odpovědi LDL-C.

Do první studie bylo zařazeno 29 chlapců před pubertou ve věku 9-12 let, kteří měli hladinu LDL-C $> 90\%$ hodnoty odpovídající věku a jednoho rodiče s primární hypercholesterolemií a rodinnou anamnézou buď předčasné ischemické choroby nebo xantomů šlach. Střední výchozí hodnota LDL-C byla 226 mg/dl, což odpovídá 5,8 mmol/l (rozmezí: 137-354 mg/dl ekvivalent 3,6-9,2 mmol/l). U všech pacientů byla léčba zahájena přípravkem Lescol tobolky dávkou 20 mg denně. Dávka byla upravována každých 6 týdnů nejprve na 40 mg denně a poté na 80 mg denně (40 mg 2x denně), aby bylo dosaženo požadovaných hodnot LDL-C 96,7 to 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l to 3,2 mmol/l).

Do druhé studie bylo zařazeno 85 chlapců a dívek ve věku 10 – 16 roků s LDL-C > 190 mg/dl (ekvivalent 4,9 mmol/l) nebo LDL-C > 160 mg/dl (ekvivalent 4,1 mmol/l) a jeden nebo více rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční nebo LDL-C > 160 mg/dl (ekvivalent 4,1 mmol/l) a prokázaný defekt LDL receptoru. Střední výchozí hodnota LDL-C byla 225 mg/dl, což odpovídá 5,8 mmol/l (rozmezí: 148-343 mg/dl, odpovídající 3,8-8,9 mmol/l). U všech pacientů byla léčba zahájena přípravkem Lescol tobolky 20 mg denně. Dávka byla upravována každých 6 týdnů nejprve na 40 mg denně a poté na 80 mg denně (Lescol XL tablety 80 mg), aby bylo dosaženo požadovaných hodnot LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacientů bylo v pubertálním nebo postpubertálním věku ($n=69$ hodnocených pro stanovení účinnosti).

V první studii (u prepubertálních chlapců) vedlo podávání Lescolu v dávkách 20 -80 mg denně ke snížení plazmatické hladiny celkového cholesterolu o 21% a LDL-C o 27%. Střední hodnota dosažených hladin LDL-C byla 161 mg/dl, což odpovídá 4,2 mmol/l (rozmezí: 74-336 mg/dl - ekvivalent 1,9-8,7 mmol/l). Ve druhé studii (u pubertálních nebo postpubertálních chlapců a dívek) vedlo podávání Lescolu v dávkách 20 – 80 mg denně ke snížení plazmatické hladiny celkového

cholesterolu o 22% a LDL-C o 28%. Střední hodnota dosažených hladin LDL-C byla 159 mg/dl, což odpovídá 4,1 mmol/l (rozmezí: 90-295 mg/dl- ekvivalent 2,3-7,6 mmol/l).

Většina pacientů v obou studiích (83% v první studii a 89% v druhé studii) byla vytitrována na maximální denní dávku 80 mg. Na konci studie dosáhlo v obou studiích 26-30% pacientů cílové hodnoty LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání nalačno dobrovolníkům je fluvastatin ve formě roztoku rychle a téměř kompletně (98%) absorbován. Po perorálním podání přípravku Lescol XL je ve srovnání s tobolkami Lescolu jeho absorpce téměř o 60% pomalejší a střední doba absorpce je zvýšena přibližně o 4 hodiny. Je-li fluvastatin podáván s potravou, je jeho vstřebávání sníženo.

Distribuce

Hlavním místem účinku fluvastatinu i jeho metabolismu jsou játra. Absolutní biologická dostupnost, stanovená na základě jeho koncentrací v krvi je 24%. Zdánlivý distribuční objem (V_z/f) léčivého přípravku je 330 litrů. Více než 98% cirkulujícího léčiva je navázáno na proteiny plazmy a tato vazba není ovlivněna ani koncentrací fluvastatinu, warfarinem, kyselinou salicylovou nebo glibenklamidem.

Biotransformace

Fluvastatin je metabolizován převážně v játrech. Hlavní cirkulující složky v krvi jsou fluvastatin a farmakologicky inaktivní metabolit kyseliny N-desisopropylpropionové. Hydroxylované metabolity jsou farmakologicky aktivní, ale v systému necirkulují. Existuje mnoho alternativních metabolických cest biotransformace fluvastatinu pomocí cytochromu P450 (CYP450), a proto je metabolismus fluvastatinu relativně necitlivý k inhibici CYP450.

Fluvastatin inhiboval pouze metabolismus látek, které jsou metabolizovány CYP2C9. Přestože existuje potenciální možnost kompetitivní interakce mezi fluvastatinem a látkami, které jsou substráty CYP2C9, např. diklofenaku, fenytoinu, tolbutamidu a warfarinu, klinické údaje ukazují, že je tato interakce nepravděpodobná.

Vylučování

Po podání ^3H -fluvastatinu zdravým dobrovolníkům byla radioaktivita vyloučená močí okolo 6% a 93% bylo vyloučeno stolicí. Na celkové vyloučené radioaktivitě se fluvastatin podílel méně než 2%. Plazmatická clearance (CL/f) fluvastatinu u člověka je stanovena na $1,8 \pm 0,8$ l/min. Na základě rovnovážného stavu plazmatických koncentrací nebyla po podání dávky 80 mg denně prokázána akumulace fluvastatinu. Po perorálním podání 40 mg Lescolu je terminální poločas vylučování fluvastatinu $2,3 \pm 0,9$ hodin.

Charakteristika u pacientů

V obecné populaci se plazmatická koncentrace fluvastatinu nemění v závislosti na věku ani pohlaví. Zvýšená terapeutická odpověď však byla pozorována u žen a starších jedinců. Vzhledem k tomu, že je fluvastatin vylučován převážně biliární cestou a je podroben významné presystémové metabolizaci, může u pacientů s insuficiencí jater docházet k jeho kumulaci (viz body 4.3 a 4.4).

Děti a mladiství s heterozygotní familiární hypercholesterolemií

Farmakokinetické údaje u dětí nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Konvenční studie zahrnující farmakologické studie bezpečnosti, genotoxicity, toxicity po opakovaném podání, kancerogenity a reprodukční toxicity neukázaly žádná další rizika pro pacienta, kromě těch rizik, která lze v důsledku farmakologického mechanismu účinku očekávat. Ve studiích toxicity byly identifikovány různé změny, které jsou společné pro všechny inhibitory HMG-CoA reduktázy. Na

základě klinických sledování je monitorování jaterních funkcí již doporučeno (viz bod 4.4). Jiné toxické projevy u zvířat nebyly relevantní pro použití u člověka, nebo se vyskytly při dávkách dostatečně překračujících maximální expozici u člověka. Toto indikovalo nízkou relevanci pro klinické použití. Přes teoretické úvahy o funkci cholesterolu při vývoji embrya, nenaznačovaly studie na zvířatech embryotoxický nebo teratogenní potenciál fluvastatinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplní se národní údaje.]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

[Doplní se národní údaje.]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplní se národní údaje.]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplní se národní údaje.]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[Doplní se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku azacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA/KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 20 mg tvrdé tobolky

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky

Lescol XL a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Fluvastatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg fluvastatinum.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg fluvastatinum.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 80 mg fluvastatinum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

[Doplní se národní údaje]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se národní údaje]

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 20 mg tvrdé tobolky

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky

Lescol XL a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Fluvastatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

[Doplní se národní údaje]

4. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se národní údaje]

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 20 mg tvrdé tobolky

Lescol a související názvy (viz Příloha I) 40 mg tvrdé tobolky

Lescol XL a související názvy (viz Příloha I) 80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Fluvastatinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Lescol/Lescol XL a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lescol/Lescol XL užívat
3. Jak se Lescol/Lescol XL užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravky Lescol/Lescol XL uchovávat
6. Další informace

1. CO JE LESCOL/LESCOL XL A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Lescol/Lescol XL obsahuje léčivou látku sodnou sůl fluvastatinu, která patří do skupiny léků známých jako statiny, což jsou přípravky snižující hladinu lipidů: snižují hladinu tuků (lipidů) ve Vaší krvi. Používají se u pacientů, jejichž stav nelze dostatečně upravit /zlepšit pouze dietou a cvičením.

- Lescol/Lescol XL je lék používaný k **léčbě zvýšené hladiny tuků v krvi u dospělých osob**, zvláště ke snížení celkového cholesterolu a tzv. „špatného“, neboli LDL cholesterolu, který je spojován se zvýšeným rizikem onemocnění srdce a cévní mozkové příhody
 - u dospělých pacientů s vysokou hladinou cholesterolu v krvi
 - u dospělých pacientů s vysokými hladinami cholesterolu a triglyceridů (jiný druh tuku) v krvi
- Váš lékař může předepsat Lescol/Lescol XL k prevenci dalších závažných srdečních příhod (např. infarktu myokardu) pacientům, kteří podstoupili katetrizaci srdce s intervencí do srdeční cévy.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE LESCOL/LESCOL XL UŽÍVAT

Pečlivě dodržujte pokyny, které Vám dal Váš lékař. Mohou se lišit od informací uvedených v této příbalové informaci.

Dříve, než začnete Lescol/Lescol XL užívat, přečtěte si následující vysvětlení.

Neužívejte Lescol/Lescol XL

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na fluvastatin nebo na kteroukoli další složku přípravků Lescol/Lescol XL, které jsou uvedeny v bodu 6 této příbalové informace.

- jestliže máte v současné době problémy s játry nebo máte nevysvětlitelné, přetrvávající zvýšené hladiny určitých jaterních enzymů (transamináz).
 - jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká, neužívejte Lescol/Lescol XL a řekněte to svému lékaři.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravků Lescol/Lescol XL je zapotřebí

- jestliže jste v minulosti trpěl(a) onemocněním jater. Vyšetření jaterních testů se obvykle provádí před zahájením léčby přípravky Lescol/Lescol XL, poté, když se dávka zvyšuje, a též v různých intervalech během léčby, aby lékař zkontroloval, zda se neobjevují případné nežádoucí účinky.
- jestliže máte onemocnění ledvin.
- jestliže máte onemocnění štítné žlázy (hypotyreóza).
- jestliže jste v minulosti Vy nebo někdo z Vašich rodinných příslušníků trpěl onemocněním svalů.
- jestliže jste měl(a) během léčby jinými léky na snížení tuků v krvi svalové potíže.
- jestliže pravidelně pijete alkohol ve větším množství

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem před tím, než užíjete Lescol/Lescol XL:

- jestliže máte závažnou poruchu dýchání

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká, **oznamte to svému lékaři dříve, než začnete užívat Lescol/Lescol XL.** Váš lékař Vám provede krevní testy před tím, než Vám předepíše přípravek Lescol/Lescol XL.

Lescol/Lescol XL a lidé ve věku nad 70 let

Pokud je Vám více než 70 let, může chtít lékař zjistit, jestli u Vás neexistují rizikové faktory pro svalové onemocnění. Můžete potřebovat specifické vyšetření krve.

Lescol/Lescol XL a děti/mladiství

Lescol/Lescol XL nebyl zkoumán a není určený pro použití u dětí mladších 9 let. Informace o dávkování pro děti a mladistvé nad 9 let, viz bod 3.

Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Lescol v kombinaci s kyselinou nikotinovou, cholestyraminem nebo fibráty u dětí a mladistvých.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravky Lescol/Lescol XL mohou být užívány samostatně nebo s dalšími přípravky na snížení cholesterolu, které Vám předepsal Váš lékař.

Přípravky Lescol/Lescol XL užívejte nejdříve za 4 hodiny po užití léků ze skupiny pryskyřic (např. cholestyraminu).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, že užíváte jakýkoli z následujících přípravků:

- Cyklosporin (lék užívaný k tlumení imunitního systému).
- Fibráty (např. gemfibrozil), kyselinu nikotinovou nebo sekvestranty žlučových kyselin (užívané ke snížení „špatného“ cholesterolu).
- Flukonazol (užívaný k léčbě plísňových infekcí).
- Rifampicin (antibiotikum).
- Fenytoin (užívaný k léčbě epilepsie).
- Perorální (ústí podávaná) antikoagulancia, jako je warfarin (léky snižující krevní srážlivost).
- Glibenklamid (užívaný k léčbě cukrovky).
- Kolchiciny (používané k léčbě dny).

Užívání přípravku Lescol/Lescol XL s jídlem a pitím

Lescol/Lescol XL můžete užívat s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Neužívejte Lescol/Lescol XL, jestliže jste těhotná nebo kojíte, protože léčivá látka může vést k poškození Vašeho nenarozeného dítěte a protože není známo, zda léčivá látka přestupuje do mateřského mléka. Jestliže jste těhotná, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete Lescol/Lescol XL užívat. Užívejte účinnou antikoncepci po celou dobu užívání přípravku Lescol/Lescol XL.

V případě, že i přesto otěhotníte, přestaňte Lescol/Lescol XL užívat a navštivte lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nejsou žádné informace o tom, že by přípravky Lescol/Lescol XL ovlivňovaly Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravků Lescol/Lescol XL

[Doplní se národní údaje]

3. JAK SE LESCOL/LESCOL XL UŽÍVAJÍ

Vždy užívejte přípravky Lescol/Lescol XL přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku.

Lékař Vám doporučí, abyste pokračoval(a) v nízkocholesterolové dietě i během léčby přípravky Lescol/Lescol XL.

Kolik přípravku Lescol/Lescol XL užívat

- Rozmezí dávky pro dospělé je 20 až 80 mg denně. Velikost dávky závisí na tom, jak výrazného snížení cholesterolu je nutné dosáhnout. Úpravu dávkování může provést Váš lékař ve 4-týdenních nebo delších intervalech.
- U dětí (ve věku 9 let a starších) je obvyklá zahajovací dávka 20 mg denně. Maximální denní dávka je 80 mg. Úpravu dávkování může provést Váš lékař v 6-týdenních intervalech.

Lékař Vám přesně řekne, kolik tobolek nebo tablet přípravku Lescol/Lescol XL máte užívat. Podle toho, jaká bude Vaše odpověď na léčbu, může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Kdy přípravek Lescol/Lescol XL užívat

Jestliže užíváte Lescol, užívejte jej večer, nebo před spaním

Jestliže užíváte Lescol dvakrát denně, užívejte jednu tobolku ráno a jednu večer, nebo před spaním.

Jestliže užíváte Lescol XL tablety, můžete dávku užívat v kteroukoli denní dobu

Lescol a Lescol XL může být užíván s jídlem nebo nalačno. Tobolky nebo tablety polykejte celé a zapijte je sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více Lescolu/Lescolu XL než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) více přípravku Lescol/Lescol XL, poraďte se okamžitě s lékařem. Můžete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Lescol/Lescol XL

Vezměte si zapomenutou dávku jakmile si na to vzpomenete. Nicméně, neužívejte zapomenutou dávku, pokud do užití další dávky zbývá méně než 4 hodiny. V tomto případě si vezměte další dávku až v obvyklém čase.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Lescol/Lescol XL

Pro udržení příznivého přínosu léčby byste neměl(a) přestat užívat Lescol/Lescol XL, aniž by Vám to řekl lékař. Z tohoto důvodu musíte pokračovat v léčbě, jak Vám bylo doporučeno, aby se hladiny „špatného“ cholesterolu udržovaly nízké. Lescol/Lescol XL Vaše onemocnění nevyléčí, ale pomáhá Váš stav zlepšovat. Hladiny cholesterolu musejí být pravidelně kontrolovány z důvodu sledování vývoje Vašeho zdravotního stavu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, mohou mít i přípravky Lescol/Lescol XL nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté: postihují více než 1 pacienta z 10

Časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100

Méně časté: postihují 1 až 10 pacientů z 1 000

Vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

Velmi vzácné: postihují méně než 1 pacienta z 10 000

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Některé vzácné nebo velmi vzácné nežádoucí účinky mohou být závažné: vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc

- jestliže máte nevysvětlitelnou bolest svalů, jejich citlivost na dotek nebo slabost. Toto může být časným příznakem poškození svalů. Tomu je možné zabránit, pokud lékař co nejdříve ukončí léčbu fluvastatinem. Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány také u podobných léků této skupiny (statiny).
- jestliže trpíte neobvyklou únavou, horečkou, zežloutnutím kůže nebo očního bělma, máte tmavou moč (příznaky žloutenky).
- jestliže máte příznaky kožní reakce jako je kožní vyrážka, zarudnutí kůže, svědění, otoky obličeje, očních víček a rtů.
- jestliže máte kožní otoky, potíže při dýchání, závratě (příznaky závažné alergické reakce).
- jestliže krvácíte nebo se Vám tvoří modřiny častěji, než je normální (příznaky snížení počtu krevních destiček).
- jestliže máte červené nebo purpurové skvrny na kůži (příznak zánětu cév).
- jestliže máte červenou skvrnitou vyrážku zejména v obličeji, která může být doprovázena únavou, horečkou, nevolností, ztrátou chuti k jídlu (příznaky onemocnění, které je podobné lupus erythematoses).
- jestliže máte silné bolesti v horní části břicha (příznak zánětu slinivky).

Jestliže zaznamenáte jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Další nežádoucí účinky: pokud Vás znepokojují, řekněte to svému lékaři

Časté:

Nespavost, bolest hlavy, žaludeční obtíže, bolesti břicha, žaludeční nevolnost.

Velmi vzácné:

Brnění nebo snížení citlivosti rukou nebo nohou, porucha citlivosti nebo její snížení.

Jiné možné nežádoucí účinky:

- Poruchy spánku zahrnující nespavost a noční můry
- Ztráta paměti
- Sexuální poruchy
- Deprese
- Problémy s dýcháním zahrnující přetrvávající kašel a/nebo dušnost nebo horečku

Pokud se kterýkoli nežádoucí účinek vyskytne v závažné míře, nebo jestliže zaznamenáte jakýkoli nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, řekněte to, prosím, svému lékaři.

5. JAK LESCOL/LESCOL XL UCHOVÁVAT

[Doplň se národní údaje]

Uchovávejte Lescol/Lescol XL mimo dosah a dohled dětí.

Neužívejte Lescol/Lescol XL po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za

[Doplň se národní údaje]

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat křípavky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Lescol/Lescol XL obsahují

- Léčivou látkou je fluvastatinum natricum
Jedna tobolka Lescol 20 mg obsahuje 21,06 mg sodné soli fluvastatinu, což odpovídá 20 mg fluvastatinu.
Jedna tobolka Lescol 40 mg obsahuje 42,12 mg sodné soli fluvastatinu, což odpovídá 40 mg fluvastatinu.
Jedna tableta Lescol XL 80 mg obsahuje 84,24 mg sodné soli fluvastatinu, což odpovídá 80 mg fluvastatinu.
- Pomocnými látkami Lescolu 20 mg tobolky jsou:
[Doplň se národní údaje]

Jak přípravky Lescol/Lescol XL vypadají a co obsahuje balení

[Doplň se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

[viz Příloha I - doplň se národní údaje]

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

20 mg a 40 mg tobolky

<u>Členský stát</u>	<u>Léčivý přípravek</u>
Rakousko, Belgie, Kypr, Česká republika, Dánsko, Finsko, Francie, Řecko, Island, Irsko, Itálie, Malta, Norsko, Nizozemí, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Španělsko, Švédsko, Velká Británie	Lescol
Německo, Lucembursko	Locol
Rakousko	Fluvastatin Novartis
Francie	Fractal
Německo	Cranoc
Itálie	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugalsko	Cardiol, Canef
Španělsko	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg tobolky

<u>Členský stát</u>	<u>Léčivý přípravek</u>
Bulharsko, Estonsko, Maďarsko, Slovinsko	Lescol

80 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

<u>Členský stát</u>	<u>Léčivé přípravky</u>
Estonsko, Bulharsko, Kypr, Česká republika, Řecko, Maďarsko, Irsko, Lotyšsko, Litva, Malta, Nizozemí, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Velká Británie	Lescol XL
Dánsko, Finsko, Island, Norsko, Švédsko	Lescol Depot
Rakousko, Německo	Fluvastatin Novartis
Rakousko	Lescol MR
Belgie	Lescol Exel
Francie	Lescol LP
Německo, Lucembursko	Locol
Itálie	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugalsko	Cardiol XL, Canef
Španělsko	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]