

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος EU/EEA</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό- τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Lescol MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Βέλγιο	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Βέλγιο	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

Βέλγιο	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Βέλγιο	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Γερμανία	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Γερμανία	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Κύπρος	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Κύπρος	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Κύπρος	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Τσεχική Δημοκρατία	Lescol 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Τσεχική Δημοκρατία	Lescol 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Τσεχική Δημοκρατία	Lescol XL	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø	Lescol	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

	Δανία				
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Δανία	Lescol	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Δανία	Lescol Depot	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία	Lescol 40 mg	40 mg	Καψάκιο	Από στόματος χρήση
Εσθονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία	Lescol XL	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Φινλανδία	Lescol 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Φινλανδία	Lescol 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Φινλανδία	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Γαλλία	LESCOL 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex	LESCOL 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

	Γαλλία				
Γαλλία	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Γαλλία	Fractal 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Γαλλία	Fractal 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Γαλλία	Lescol LP 80 mg	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Γαλλία	Fractal LP 80 mg	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

	Γερμανία				
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Γερμανία	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Ελλάδα	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Ελλάδα	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Ελλάδα	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ουγγαρία	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ουγγαρία	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Δανία	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Δανία	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Δανία	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Ιταλία	Lescol	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Ιταλία	Lescol	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330	Lipaxan	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

	20126 Milano Ιταλία				
Ιταλία	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Ιταλία	Lipaxan	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Ιταλία	Primesin	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Ιταλία	Primesin	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Ιταλία	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Ιταλία	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Ιταλία	Lescol 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιταλία	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Ιταλία	Lipaxan 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιταλία	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Ιταλία	Primesin 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Λετονία	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

	FIN-02130 Espoo Φινλανδία				
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Φινλανδία	Lescol XL	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol XL	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Νορβηγία	LESCOL	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Νορβηγία	LESCOL	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Νορβηγία	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Ολλανδία	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Ολλανδία	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Ολλανδία	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Γερμανία	Lescol	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Lescol	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Lescol XL	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Πορτογαλία	Lescol	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Πορτογαλία	Lescol	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Cardiol 20	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Cardiol 40	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Πορτογαλία	Canef	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Πορτογαλία	Canef	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.	Lescol XL	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

	Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Πορτογαλία				
Πορτογαλία	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Cardiol XL	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Πορτογαλία	Canef 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	LESCOL 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	LESCOL 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	LESCOL XL	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Τσεχική Δημοκρατία	Lescol 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Τσεχική Δημοκρατία	Lescol 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Novartis, s.r.o.	Lescol XL 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης	Από στόματος

	U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Τσεχική Δημοκρατία			αποδέσμευσης	χρήση
Σλοβακία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Lescol 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Lescol 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Liposit 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Liposit 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Vaditon 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Vaditon 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A.	Digaril 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος

	Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Ισπανία				χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Ισπανία	Digaryl 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Ισπανία	Lymetel 20 mg	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Ισπανία	Lymetel 40 mg	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Ισπανία	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Ισπανία	Digaryl Prolib 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

Ισπανία	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Ισπανία	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Σουηδία	Lescol	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Σουηδία	Lescol	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Σουηδία	Lescol Depot	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ LESCOL ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Lescol, ένας πλήρως συνθετικός παράγοντας για τη μείωση της χοληστερόλης, είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA ρεδουκτάσης που ευθύνεται για την μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, έναν πρόδρομο στερολών, περιλαμβανομένης της χοληστερόλης. Το Lescol IR (Lescol άμεσης αποδέσμευσης) υπό μορφή καψακίων των 20 mg και 40 mg έγινε αρχικά αποδεκτό το 1993. Το 2000 χορηγήθηκε η πρώτη άδεια κυκλοφορίας για το Lescol XL (Lescol εκτεταμένης αποδέσμευσης) υπό μορφή δισκίων των 80 mg. Το Lescol 20 mg και 40 mg είναι σκληρά καψάκια ζελατίνης και το Lescol 80 mg είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Στις 24 Ιουλίου 2007, η Novartis, κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), ολοκλήρωσε το κοινό ευρωπαϊκό πρόγραμμα για την παιδιατρική διατύπωση. Κράτος μέλος αναφοράς ήταν η Γερμανία (BfArM). Σύμφωνα με τη διαδικασία, ο ΚΑΚ υπέβαλε την εγκεκριμένη παιδιατρική διατύπωση σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Το Lescol συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων προς εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ο οποίος καταρτίστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε. Η εναρμόνιση των ζητημάτων ποιότητας δεν αποτελούσε μέρος της συγκεκριμένης διαδικασίας του άρθρου 30.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

- **Πρωτογενής υπερχοληστερολαιμία και μεικτή δυσλιπιδαιμία**

Η CHMP συμφώνησε με τον ΚΑΚ ότι δεν απαιτούνται πρόσθετες διατυπώσεις για τη διαγραφή ορισμένων λιποπρωτεϊνικών διαταραχών (π.χ. την ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και άλλους τύπους δυσλιπιδαιμιών κατά Fredrickson, με κυρίαρχη την υπερτριγλυκεριδαιμία, ή τη δευτερογενή υπερχοληστερολαιμία) από την παράγραφο με τις ενδείξεις. Η CHMP συμφώνησε επίσης με την πρόταση του ΚΑΚ να μην συμπεριληφθεί σύσταση για την εκτίμηση των αιτιών της δευτερογενούς υπερχοληστερολαιμίας στην παράγραφο με τις ενδείξεις. Η πρόταση του ΚΑΚ για συμπερίληψη της απόκρισης στη δίαιτα και σε άλλα μέτρα (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους) κρίθηκε αποδεκτή καθώς συνάδει με άλλα κείμενα πληροφοριών για προϊόντα στατίνης.

Η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη ένδειξη:

«Θεραπεία ενηλίκων με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα, σε περίπτωση που η απόκριση στη δίαιτα και σε άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους) δεν κρίνεται επαρκής».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο ανοιχτός σχεδιασμός της μελέτης και η έλλειψη ομάδας ελέγχου εικονικού φαρμάκου δεν επιτρέπουν την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στον εν λόγω πληθυσμό λόγω ορισμένων μεθοδολογικών περιορισμών. Επιπλέον, καμία παιδιατρική ένδειξη δεν εγκρίθηκε από το κοινό ευρωπαϊκό παιδιατρικό πρόγραμμα και δεν υποβλήθηκαν νέα κλινικά δεδομένα στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 30. Συνεπώς, η CHMP συμφωνεί ότι τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν θεωρούνται επαρκή για τη στήριξη της παιδιατρικής ένδειξης.

- **Δευτερογενής πρόληψη μείζονων καρδιακών συμβαμάτων σε ενήλικες με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση**

Η ένδειξη δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση βασίζεται στη μελέτη LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). Η μελέτη LIPS (μελέτη LES-EUR-01) διενεργήθηκε για να προσδιορισθεί εάν η θεραπεία με φλουβαστατίνη μειώνει τον μακροχρόνιο κίνδυνο μείζονων καρδιακών συμβαμάτων (ήτοι καρδιακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στεφανιαία επαναγγείωση) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά από επιτυχή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονων καρδιακών συμβαμάτων ήταν 21,4% για τους ασθενείς που λάμβαναν φλουβαστατίνη και 26,7% για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Βάσει της ανάλυσης του μοντέλου παλινδρόμησης του Cox, η αναλογία κινδύνου για τα μείζονα καρδιακά συμβαμάτα υπολογίζεται σε 0,78 και ισοδυναμεί με στατιστικά σημαντική μείωση κατά 22% του κινδύνου μείζονων καρδιακών συμβαμάτων για ασθενείς που μετείχαν στην ομάδα που έλαβε Lescol σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι αναλογίες κινδύνου καρδιακών θανάτων (RR 0,53) και οι αναλογίες καρδιακών θανάτων ή μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (RR 0,69) ήταν επίσης μικρότερες από 1, αλλά τα εν λόγω τελικά σημεία δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο από τα αρχικά συνολικά επίπεδα χοληστερόλης.

Συνολικά, το Lescol ήταν ασφαλές και καλώς ανεκτό, το δε προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε ήταν σύμφωνο με το προφίλ των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη ένδειξη:

«Δευτερογενής πρόληψη μείζονων καρδιακών συμβαμάτων σε ενήλικες με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (βλ. παράγραφο 5.1)».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

• Πρωτογενής υπερχοληστερολαιμία και μεικτή δυσλιπιδαιμία

Συστάσεις σχετικά με τη δόση έναρξης

Η CHMP συμφώνησε ότι η προτεινόμενη δόση έναρξης των 40 mg σε ασθενείς που χρειάζονται μείωση της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) $\geq 25\%$ τεκμηριώνεται από τα υποβληθέντα κλινικά δεδομένα. Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, η δόση των 80 mg παρείχε αξιόπιστη μείωση της LDL-C σε ποσοστό τουλάχιστον 30% σε 24 εβδομάδες, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Η ανάλυση βάσεων δεδομένων που προέκυψαν από κλινικές δοκιμές μελετών καταχώρισης Lescol IR ή Lescol XL οι οποίες υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ κατέδειξε ότι η πιθανότητα επίτευξης μείωσης LDL $\geq 25\%$ ήταν μέτρια με τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 20 mg φλουβαστατίνης. Επίσης, η σχετική μείωση της LDL-C είναι παρόμοια για διάφορες αρχικές τιμές LDL-C. Συνεπώς, η σύσταση της CHMP για την ανοδική τιτλοποίηση της δόσης έναρξης από 40mg σε 80mg/ημέρα, λαμβανομένης υπόψη της απόκρισης του ασθενούς, κρίνεται καταλληλότερη ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Η εν λόγω τιτλοποίηση συνάδει επίσης με τις συστάσεις που αφορούν τη δοσολογία για όλες τις άλλες στατίνες.

Η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση σχετικά με την ευελιξία της αρχικής δόσης 40-80mg:

«Η συνιστώμενη δόση κυμαίνεται από 20 έως 80 mg/ημέρα. Στους ασθενείς που χρειάζονται μείωση της LDL-C $< 25\%$ μπορεί να χορηγηθεί δόση έναρξης 20 mg, με ένα καψάκιο χορηγούμενο το βράδυ. Στους ασθενείς που χρειάζονται μείωση της LDL-C $\geq 25\%$, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 40 mg, με ένα καψάκιο χορηγούμενο το βράδυ. Η δόση μπορεί να τιτλοποιείται ανοδικά έως 80 mg την ημέρα, χορηγούμενη ως μία δόση (ένα δισκίο Lescol XL) οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας ή με ένα καψάκιο 40 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα (μία το πρωί και μία το βράδυ)».

Συντρέχουσα θεραπεία με άλλα φάρμακα τροποποιητικά των λιπιδίων

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δημοσιευμένα δεδομένα για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Lescol/Lescol XL σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ, χολεστυραμίνη ή φιβράτες. Ωστόσο, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν άλλους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης σε συνδυασμό με φιβράτες ή νιασίνη, οι εν λόγω συνδυασμοί πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Η CHMP έκρινε αποδεκτή την ακόλουθη διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ:

«Το Lescol είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία. Όταν το Lescol χορηγείται σε συνδυασμό με χολεστυραμίνη ή άλλες ρητίνες, πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τις ρητίνες ώστε να αποφεύγεται η σημαντική αλληλεπίδραση λόγω της δέσμευσης του φαρμάκου στις ρητίνες. Σε περίπτωση όπου η συγχορήγηση φιβράτης ή νιασίνης είναι απαραίτητη, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συντρέχουσας θεραπείας πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά (για τη χρήση με φιβράτες ή νιασίνη βλ. παράγραφο 4.5)».

- **Δευτερογενής πρόληψη μείζονων καρδιακών συμβαμάτων σε ενήλικες με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση**

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη δευτερογενούς πρόληψης σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς μετά από διακαθετηριακή θεραπεία/διαδερμική στεφανιαία επέμβαση, η δόση των 80 mg προτάθηκε γενικά ως επαρκής. Στη μελέτη LIPS, η οποία αποτέλεσε τη βάση για τη συγκεκριμένη ένδειξη, ως δόση έναρξης χρησιμοποιήθηκε η ημερήσια δόση των 80 mg φλουβαστατίνης (ήτοι Lescol IR 40 mg δύο φορές την ημέρα).

Η CHMP συμφώνησε με τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση η κατάλληλη ημερήσια δόση είναι 80 mg».

Χρόνοι λήψης φαρμακευτικής αγωγής και γευμάτων

Η σύσταση για λήψη των καψακίων Lescol ανεξάρτητα από τα γεύματα είναι σε μεγάλο βαθμό συνεπής σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Διαστήματα τιτλοποίησης της δόσης

Τα δεδομένα μείωσης της LDL-C σε διάφορα χρονικά σημεία βάσει της ανάλυσης της αποτελεσματικότητας που προέκυψε από το πρόγραμμα καταχώρισης του Lescol XL υποστηρίζουν την ακόλουθη σύσταση:

«Η μέγιστη μείωση των λιπιδίων με τη χορήγηση δεδομένης δόσης επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Η προσαρμογή των δόσεων πρέπει να πραγματοποιείται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή και μεγαλύτερα».

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά και έφηβοι

Οι τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας της διατύπωσης του κοινού προγράμματος αντανakλούν τα παιδιατρικά δεδομένα και κρίθηκαν αποδεκτές.

Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη διατύπωση:

«Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Lescol/Lescol XL σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν πρότυπη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα καψάκιο Lescol των 20 mg. Η προσαρμογή των δόσεων πρέπει να πραγματοποιείται ανά 6 εβδομάδες. Οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται στον εκάστοτε ασθενή ανάλογα με τις αρχικές τιμές της LDL-C και τον προς επίτευξη θεραπευτικό στόχο. Η μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται είναι 80 mg είτε ως καψάκια Lescol των 40 mg δύο φορές την ημέρα ή ως ένα δισκίο Lescol των 80 mg μία φορά την ημέρα.

Η χρήση φλουβαστατίνης σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ, χολεστυραμίνη ή φιβράτες δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Το Lescol/Lescol XL έχει διερευνηθεί μόνο σε παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία».

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι συστάσεις για τη δόση σε ηλικιωμένους ασθενείς, σύμφωνα με τις οποίες δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, είναι συνεκτικές σε όλα τα κράτη μέλη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δήλωση ότι το Lescol/Lescol XL αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο ή με αναιτιολόγητες και διαρκείς αυξήσεις στα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό περιλαμβάνεται στην παράγραφο 4.2 καθώς και στις παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι αναλύσεις βάσεων δεδομένων οι οποίες προέκυψαν από κλινικές δοκιμές μελετών με το Lescol και από τη μελέτη ALERT που παρουσιάστηκε από τον ΚΑΚ παρείχαν πρόσθετα δεδομένα σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φλουβαστατίνης 40-80 mg σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα εφικτό να εξαχθούν επαρκή αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για τις δόσεις >40mg σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς η άμεση σύγκριση του φαρμάκου βάσει της δόσης, ήτοι μεταξύ του Lescol 40 και 80mg/ημέρα, δεν ήταν εφικτή και ο υπό μελέτη πληθυσμός των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν περιορισμένος. Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια του Lescol έναντι του εικονικού φαρμάκου, για όλες τις κατηγορίες νεφρικής λειτουργίας. Συνεπώς, δεν υπάρχει προφανής λόγος για την αντένδειξη δόσεων >40mg σε περιπτώσεις σοβαρής δυσλειτουργίας, αλλά θα ήταν πιο φρόνιμο η έναρξη αυτών των υψηλών δόσεων να πραγματοποιείται με προσοχή.

Έγινε δεκτή η ακόλουθη διατύπωση βάσει της σύστασης της CHMP:

«Νεφρική δυσλειτουργία

Το Lescol/Lescol XL υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως από το ήπαρ, με λιγότερο από 6% της χορηγούμενης δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της φλουβαστατίνης παραμένει αμετάβλητη σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, καμία προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη στους εν λόγω ασθενείς. Ωστόσο, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με τις δόσεις >40mg/ημέρα σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCL <0,5 mL/sec ή 30 mL/min), οι δόσεις αυτές πρέπει να χορηγούνται με προσοχή».

Παράγραφος 4.3 - Αντενδείξεις

Οι αντενδείξεις σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ παρουσιάζουν συνεκτικότητα ως προς την αντένδειξη του Lescol/Lescol XL σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη φλουβαστατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, καθώς και σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο ή αναιτιολόγητες και διαρκείς αυξήσεις στα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό. Λαμβανομένης υπόψη της πιθανότητας τερατογένεσης με την κατηγορία των στατινών, η σχέση οφέλους/κινδύνου για τη χρήση των στατινών, περιλαμβανομένης της φλουβαστατίνης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κρίνεται αρνητική και τεκμηριώνεται η αντένδειξη για την εγκυμοσύνη.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η CHMP έκρινε εύλογη τη διατήρηση των συστάσεων για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας που εφαρμόζονται την(ις) τελευταία(ες) δεκαετία(ες) στην κλινική πρακτική, παρά το γεγονός ότι η καθιερωμένη παρακολούθηση των επιπέδων τρανσαμινασών βρίσκει τελευταία αντίθετους αρκετούς εμπειρογνώμονες.

Το προτεινόμενο κείμενο των συστάσεων σχετικά με τους σκελετικούς μυς αντανάκλα τη διατύπωση που ισχύει επί του παρόντος στην πλειονότητα των κρατών μελών της ΕΕ και εναρμονίζεται με διάφορες δημοσιευμένες συστάσεις προειδοποιήσεων και προφυλάξεων για τους σκελετικούς μυς. Στην πρόταση του ΚΑΚ που εγκρίθηκε από την CHMP περιλαμβάνεται η διατύπωση για την αναφορά μεμονωμένων περιστατικών μυοπάθειας κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σε περιπτώσεις συντρέχουσας χορήγησης φλουβαστατίνης και κυκλοσπορίνης, καθώς και η διατύπωση σχετικά με τη συντρέχουσα χορήγηση φλουβαστατίνης και κολκικίνης. Η ιδιαίτερη

μνεία για τις περιπτώσεις μεταμόσχευσης καρδιάς και την κυκλοσπορίνη φαίνεται ότι καλύπτεται επαρκώς από τη γενική διατύπωση για τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Σύμφωνα με την έκθεση της Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) σχετικά με τον συσχετισμό των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης, η συγκεκριμένη παράγραφος έχει επικαιροποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει τη διάμεση πνευμονική νόσο. Η CHMP συμφωνεί με την προτεινόμενη διατύπωση για τον παιδιατρικό πληθυσμό, η οποία ευθυγραμμίζεται με τη διατύπωση που συμφωνήθηκε κατά τη διάρκεια του κοινού ευρωπαϊκού προγράμματος.

Όπως αναφέρεται στην παρούσα παράγραφο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για το Lescol σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αλληλεπίδραση με τις τροφές περιορίζεται μόνο στον χυμό γκρέιπφρουτ.

Παράγραφος 4.6 – Κύηση και γαλουχία

Ο ΚΑΚ συμφωνεί ότι η αντένδειξη είναι ιατρικά τεκμηριωμένη, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πρόκληση βλάβης στο έμβρυο (ή στο νεογνό που θηλάζει) από τη χορήγηση στατινών. Έχουν συμπεριληφθεί συστάσεις προς τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία για τη χρήση αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης και διακοπής της θεραπείας με Lescol/Lescol XL μόλις μείνουν έγκυες.

Στη συντριπτική πλειονότητα των κρατών μελών της ΕΕ, το Lescol/Lescol XL αντενδείκνυται σε γυναίκες που θηλάζουν και η διατύπωση για την εν λόγω αντένδειξη έχει προστεθεί από τον ΚΑΚ.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Έχει συμπεριληφθεί διατύπωση ότι δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί έως τώρα περιλαμβάνονται σταθερά στις ΠΧΠ των κρατών μελών της ΕΕ, εκτός από το αλλεργικό σοκ, το οποίο συμπεριλήφθηκε πρόσφατα. Οι πληροφορίες του προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί σύμφωνα με την έκθεση της Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) της CHMP σχετικά με τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης ώστε να συμπεριληφθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με ορισμένες στατίνες: διαταραχές ύπνου, όπως άπνια και εφιάλτες, απώλεια μνήμης, σεξουαλική δυσλειτουργία, κατάθλιψη, εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου, ιδίως κατά τη χορήγηση μακροχρόνιας θεραπείας. Ο ΚΑΚ προσέθεσε επίσης τη διατύπωση του κοινού ευρωπαϊκού προγράμματος.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Λαμβανομένου υπόψη ότι σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με στατίνες, οι επιδράσεις στο ήπαρ και στους μυς είναι γενικά αναμενόμενες, η γενική σύσταση για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων κινάσης της κρεατινίνης φαίνεται εύλογη προσέγγιση. Εάν συντρέχει περίπτωση, στην ευρεία σύσταση λήψης «υποστηρικτικών μέτρων» περιλαμβάνονται μέτρα γαστρεντερικής απολύμανσης.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Λόγω της ετερογένειας στην παρουσίαση των δεδομένων της κλινικής δοκιμής για τη δυσλιπιδαιμία στα διάφορα κράτη μέλη, προτάθηκε μια σαφής προσέγγιση στην οποία περιλαμβάνονται δεδομένα για το Lescol IR που αντλήθηκαν από εικονικά ελεγχόμενες μελέτες και δεδομένα από το πρόγραμμα ανάπτυξης του Lescol XL. Για περισσότερη σαφήνεια και ευκολότερη χρήση των πληροφοριών, τα αποτελέσματα αμφοτέρων των προγραμμάτων μετά από 24 εβδομάδες παρουσιάστηκαν συνοπτικά σε έναν ενιαίο πίνακα με μικρή συχνότητα επανάληψης στο κείμενο.

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια περίληψη των δεδομένων κλινικής δοκιμής από τη μελέτη λιποπρωτεϊνών και στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης (LCAS), συμπεριλαμβανομένης της δήλωσης ότι η σημασία των αγγειογραφικών ευρημάτων δεν ήταν γνωστή.

Με βάση τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής από τη μελέτη LIPS που διενεργείται επί του παρόντος στην πλειονότητα των κρατών μελών, ο ΚΑΚ συνέταξε και πρότεινε μια συνοπτική περίληψη. Προστέθηκε δε η πληροφορία ότι η μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση.

Επίσης, οι παιδιατρικές πληροφορίες από το κοινό ευρωπαϊκό πρόγραμμα έχουν ήδη προστεθεί με ήσσοнос σημασίας συντακτικές αλλαγές.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η CHMP συμφώνησε με τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να συνοψίσει την παρούσα παράγραφο περιγράφοντας τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών εν συντομία και με ποιοτικούς όρους, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Η CHMP τροποποίησε και αποδέχθηκε την ακόλουθη πρόταση του ΚΑΚ:

«Οι συμβατικές μελέτες, περιλαμβανομένων των μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, γενοτοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή δεν καταδεικνύουν άλλους κινδύνους για τους ασθενείς πέραν των αναμενόμενων λόγω του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης. Στις μελέτες τοξικότητας εντοπίστηκαν διάφορες αλλαγές, κοινές των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοουκτάσης. Σύμφωνα με τις κλινικές παρατηρήσεις, συνιστάται ήδη ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η περαιτέρω τοξικότητα που παρατηρήθηκε σε ζώα δεν ήταν συναφής προς την ανθρώπινη χρήση ή παρατηρήθηκε σε επίπεδα έκθεσης επαρκώς υψηλότερα από τα μέγιστα επίπεδα ανθρώπινης έκθεσης, καταδεικνύοντας μικρή σχετικότητα προς την κλινική χρήση. Παρά τις θεωρητικές εκτιμήσεις ως προς τον ρόλο της χοληστερόλης στην ανάπτυξη του εμβρύου, οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν ενδεχόμενο εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης λόγω χορήγησης φλουβαστατίνης».

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής

η CHMP εισηγήθηκε για το Lescol και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.

Η CHMP απεφάνθη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ υποστηρίζουν τις ακόλουθες ενδείξεις:

- θεραπεία της πρωτογενούς υπερχοληστερολαιμίας ή της μεικτής δυσλιπιδαιμίας, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα, όταν η απόκριση στη δίαιτα και σε άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους) δεν κρίνεται επαρκής
- δευτερογενής πρόληψη μείζονων καρδιακών συμβαμάτων σε ενήλικες με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (βλ. παράγραφο 5.1)

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς στήριξη της ένδειξης *«το Lescol/Lescol XL ενδείκνυται για την επιβράδυνση της εξέλιξης της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε ενήλικες με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία και στεφανιαία νόσο»* δεν ήταν κλινικά σημαντικά και, συνεπώς, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί θετική σχέση οφέλους/κινδύνου.

Η παιδιατρική ένδειξη δεν εγκρίθηκε κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης των παιδιατρικών δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας του κοινού ευρωπαϊκού προγράμματος. Καθώς δεν υποβλήθηκαν νέα δεδομένα κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας παραπομπής για την εναρμόνιση, η CHMP επιβεβαίωσε ότι η παιδιατρική ένδειξη δεν μπορεί να εγκριθεί στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής για την εναρμόνιση δυνάμει του άρθρου 30. Ωστόσο, η κατάλληλη διατύπωση για τον παιδιατρικό πληθυσμό συμπεριλήφθηκε στις παραγράφους που συμφωνήθηκαν κατά τη διαδικασία του κοινού ευρωπαϊκού προγράμματος, ήτοι στις παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει καμία σοβαρή ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια του Lescol σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για όλες τις κατηγορίες νεφρικής λειτουργίας, η CHMP συμφωνεί ότι οι δόσεις >40mg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν πρέπει να αντενδείκνυνται, αλλά οι εν λόγω υψηλές δόσεις πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Σε ό,τι αφορά την παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια», η πρόταση του ΚΑΚ τροποποιήθηκε και κρίθηκε αποδεκτή από την CHMP.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 20 mg καψάκια, σκληρά

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 40 mg καψάκια, σκληρά

Lescol XL και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 80 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: φλουβαστατίνη (ως νατριούχος φλουβαστατίνη)

Ένα καψάκιο σκληρό Lescol περιέχει 21,06 mg νατριούχου φλουβαστατίνης ισοδύναμα με 20 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης ή 42,12 mg νατριούχου φλουβαστατίνης ισοδύναμα με 40 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης.

Ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Lescol περιέχει 84,24 mg νατριούχου φλουβαστατίνης ισοδύναμα με 80 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης.

Έκδοχα:

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

Καψάκιο, σκληρό

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Δυσλιπιδαιμία

Θεραπεία ενηλίκων με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία, επιπρόσθετα της δίαιτας, όταν είναι ανεπαρκής η ανταπόκριση σε δίαιτα και λοιπές μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους).

Δευτερεύουσα πρόληψη στεφανιαίας νόσου

Δευτεροπαθής πρόληψη μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιακών ενεργειών σε ενηλίκους με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Δυσλιπιδαιμία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Lescol/Lescol XL, οι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε συνήθη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη θεραπεία.

Η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα αρχικά επίπεδα LDL-C και το θεραπευτικό στόχο προς επίτευξη.

Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι 20 με 80 mg/ημερησίως. Για ασθενείς που χρειάζονται την LDL-C σε μείωση του στόχου του < 25% μια αρχική δόση των 20 mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως

ένα καψάκιο το βράδυ. Για ασθενείς για τους οποίους απαιτείται μείωση της LDL-C έως στόχου $\geq 25\%$, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 40 mg ως ένα καψάκιο το βράδυ. Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι 80 mg ημερησίως, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση (ένα δισκίο Lescol XL) σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ή ως ένα καψάκιο των 40 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα (ένα το πρωί και ένα το βράδυ)..

Η μέγιστη επίδραση μείωσης των λιπιδίων με δεδομένη δόση επιτυγχάνεται μέσα σε 4 εβδομάδες. Αναπροσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο.

Δευτερεύουσα πρόληψη στεφανιαίας νόσου

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά στεφανιαίων παρεμβάσεων η κατάλληλη ημερήσια δόση είναι 80 mg.

Το Lescol είναι αποτελεσματικό στη μονοθεραπεία. Όταν το Lescol χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χολεστυραμίνη ή λοιπές ρητίνες, θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τη ρητίνη, ώστε να αποφευχθεί σημαντική αλληλεπίδραση λόγω σύνδεσης του φαρμάκου στη ρητίνη. Σε περιπτώσεις στις οποίες είναι απαραίτητη η συγχορήγηση με φιβράτη ή νιασίνη, θα πρέπει να ληφθούν προσεκτικά υπόψη το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης αγωγής (για χρήση μόνο με φιβράτες ή νιασίνη βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και εφήβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Πριν από την έναρξη θεραπείας με Lescol/Lescal XL σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ο ασθενής θα πρέπει να εντάσσεται σε συνήθη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης και να συνεχίζεται κατά τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι ένα καψάκιο Lescol 20 mg. Αναπροσαρμογές της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα 6 εβδομάδων. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα αρχικά επίπεδα LDL-C και το συνιστώμενο στόχο θεραπείας που πρέπει να επιτευχθεί. Η μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται είναι 80 mg είτε ως καψάκια Lescol 40 mg δις ημερησίως ή ως ένα δισκίο Lescol XL 80 mg άπαξ ημερησίως.

Η χρήση φλουβαστατίνης σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ, χολεστυραμίνη ή φιβράτες σε παιδιά και εφήβους δεν έχει διερευνηθεί.

Το Lescol/Lescal XL έχει διερευνηθεί μόνο σε παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Lescol/Lescal XL αποβάλλεται από το ήπαρ με λιγότερο από 6% της χορηγούμενης δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της φλουβαστατίνης παραμένει αμετάβλητη σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης, ωστόσο, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με δόσεις > 40 mg/ημερησίως σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ($\text{CrCL} < 0,5$ ml/sec ή 30 ml/min), αυτές οι δόσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Lescol/Lescal XL αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατοπάθεια ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν είναι απαραίτητες αναπροσαρμογές της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μέθοδος χορήγησης

Καψάκια Lescol και δισκία Lescol XL μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς γεύματα και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Lescol/Lescol XL αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη φλουβαστατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- σε ασθενείς με ενεργό ηπατοπάθεια ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).
- κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική λειτουργία

Όπως με άλλους παράγοντες μείωσης των λιπιδίων, συνιστάται να πραγματοποιούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και στις 12 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας ή την αύξηση της δόσης και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετέπειτα σε όλους τους ασθενείς. Εάν αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ή της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης είναι υπερτριπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού ορίου και εμμένουσα, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε ηπατίτιδα που πιθανόν σχετίζεται με το φάρμακο, η οποία ανεστράφη κατά τη διακοπή της θεραπείας.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν Lescol/Lescol XL χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ηπατοπάθειας ή κατάποσης πολύ αλκοόλ.

Σκελετικός μυς

Η μυοπάθεια έχει αναφερθεί σπάνια με φλουβαστατίνη. Μυοσίτιδα και ραβδομυόλυση έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια. Σε ασθενείς με ανεξήγητες διάχυτες μυαλγίες, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία ή/και αισθητή αύξηση των τιμών της κρεατινικής κινάσης (CK), πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μυοπάθεια, μυοσίτιδα ή ραβδομυόλυση. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναφέρουν γρήγορα ανεξήγητη μυαλγία, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Μέτρηση κρεατινικής κινάσης

Δεν υπάρχουν τρέχουσες ενδείξεις για τις οποίες να απαιτείται συνήθης παρακολούθηση της ολικής CK πλάσματος ή λοιπών μυϊκών ενζύμων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες. Εάν πρέπει να μετρηθεί η CK, δεν θα πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία τυχόν ευλογοφανούς εναλλακτικού αιτίου αύξησης της CK, εφόσον έτσι καθίσταται δύσκολη η ερμηνεία της τιμής.

Πριν από τη θεραπεία

Όπως με άλλες στατίνες, οι γιατροί θα πρέπει να χορηγούν φλουβαστατίνη με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ραβδομυόλυση και τις επιπλοκές της. Επίπεδο κρεατινικής κινάσης θα πρέπει να μετράται πριν από την έναρξη θεραπείας με φλουβαστατίνη στις εξής καταστάσεις:

- Νεφρική δυσλειτουργία.
- Υποθυρεοειδισμός.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών.
- Παλαιότερο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη.
- Κατάχρηση οινόπνευματος.
- Στους ηλικιωμένους (ηλικία > 70 ετών), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης σύμφωνα με την παρουσία λοιπών παραγόντων προδιάθεσης για ραβδομυόλυση.

Σε αυτές τις καταστάσεις, ο κίνδυνος από τη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά

αυξημένα στην έναρξη της μελέτης ($> 5x$ ULN), τα επίπεδα θα πρέπει να μετρώνται πάλι 5 έως 7 ημέρες αργότερα προς επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα CK εξακολουθούν να είναι σημαντικά αυξημένα ($> 5x$ ULN) στην έναρξη της θεραπείας, δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία.

Κατά τη θεραπεία

Εάν παρουσιαστούν μυϊκά συμπτώματα, όπως άλγος, αδυναμία ή κράμπες σε ασθενείς που λαμβάνουν φλουβαστατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα CK. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν διαπιστωθεί ότι αυτά τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα ($> 5x$ ULN).

Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη κι εάν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα έως $\leq 5x$ ULN, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας.

Εάν τα συμπτώματα αποδράμουν και τα επίπεδα CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, μπορεί να ληφθεί υπόψη εκ νέου εισαγωγή φλουβαστατίνης ή άλλης στατίνης στην κατώτατη δόση και υπό στενή παρακολούθηση.

Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένης κυκλοσπορίνης), φιβράτες, νικοτινικό οξύ ή ερυθρομυκίνη μαζί με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA. Μεμονωμένες περιπτώσεις μυοπάθειας έχουν αναφερθεί μετά από την εμπορική κυκλοφορία για παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με κυκλοσπορίνη και φλουβαστατίνης με κολχικίνες. Lescol/Lescol XL θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν τέτοιο παράλληλο φάρμακο (παράγραφος 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Με ορισμένες στατίνες έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα που παρουσιάζονται, μπορεί να συμπεριλαμβάνεται δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν πιθανολογείται ότι ένας ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με στατίνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί για περιόδους θεραπείας μεγαλύτερες των δύο ετών. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη σωματική, την πνευματική και τη σεξουαλική ωριμότητα για παρατεταμένη θεραπευτική περίοδο. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Lescol/Lescol XL στην παιδική ηλικία για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή δεν έχει τεκμηριωθεί. (βλ. παράγραφο 5.1).

Η φλουβαστατίνη έχει διερευνηθεί μόνο σε παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.1). Στην περίπτωση παιδιών προεφηβικής ηλικίας, εφόσον η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη σε αυτή την ομάδα, θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση φλουβαστατίνης σε ασθενείς με την πολύ σπάνια κατάσταση ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φιβράτες και νιασίνη

Παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με βεζαφιβράτη, γεμφιβροζίλη, σιπροφιβράτη ή νιασίνη (νικοτινικό οξύ) δεν παρουσιάζει κλινικά σχετική επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης ή του άλλου παράγοντα μείωσης των λιπιδίων. Εφόσον έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας ή/και ραβδομυόλυσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της αναγωγής

HMG-CoA μαζί με οποιοδήποτε από αυτά τα μόρια, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και αυτοί οι συνδυασμοί θα πρέπει μόνο με προσοχή να χρησιμοποιούνται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κολχικίνες

Μυοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας και αδυναμίας και ραβδομυόλυσης, έχει αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις με παράλληλη χορήγηση κολχικινών. Θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας και αυτοί οι συνδυασμοί θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Μελέτες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού δείχνουν ότι η βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης (μέχρι 40 mg/ημέρα) δεν αυξάνεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερά σχήματα κυκλοσπορίνης. Τα αποτελέσματα από μια άλλη μελέτη στην οποία χορηγήθηκε Lescol XL δισκία (φλουβαστατίνη 80 mg) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λάμβαναν σταθερό σχήμα με κυκλοσπορίνη, έδειξαν ότι η έκθεση σε φλουβαστατίνη (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) αυξήθηκαν 2 φορές σε σχέση με ιστορικά δεδομένα σε υγιείς ασθενείς. Παρά το ότι αυτές οι αυξήσεις των επιπέδων φλουβαστατίνης δεν ήταν κλινικά σημαντικές, αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η αρχική δόση και η δόση συντήρησης της φλουβαστατίνης πρέπει να είναι οι μικρότερες δυνατές κατά το συνδυασμό με κυκλοσπορίνη.

Το Lescol καψάκια (40 mg φλουβαστατίνη) και το Lescol XL δισκία (80 mg φλουβαστατίνη) δεν είχαν επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης κατά τη συγχορήγηση.

Βαρφαρίνη και λοιπά παράγωγα κουμαρίνης

Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση φλουβαστατίνης και βαρφαρίνης (μεμονωμένη δόση) δεν επηρέασε δυσμενώς τα επίπεδα της βαρφαρίνης στο πλάσμα και τους χρόνους προθρομβίνης σε σχέση με την βαρφαρίνη μεμονωμένα.

Ωστόσο, μεμονωμένες επιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων ή/και αυξήσεων των χρόνων προθρομβίνης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς με φλουβαστατίνη που λάμβαναν παράλληλα βαρφαρίνη ή λοιπά παράγωγα κουμαρίνης. Συνιστάται να παρακολουθούνται οι χρόνοι προθρομβίνης κατά την έναρξη θεραπείας με φλουβαστατίνη, τη διακοπή ή τη μεταβολή της δοσολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή λοιπά παράγωγα κουμαρίνης.

Ριφαμπικίνη

Χορήγηση φλουβαστατίνης σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία με ριφαμπικίνη (ριφαμπίνη), οδήγησε σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της φλουβαστατίνης κατά 50% περίπου. Παρά το ότι αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι μεταβάλλεται η αποτελεσματικότητα της φλουβαστατίνης στη μείωση των λιπιδίων, για ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. θεραπεία φυματίωσης), ενδέχεται να επιβάλλεται κατάλληλη αναπροσαρμογή της δόσης της φλουβαστατίνης, ώστε να διασφαλίζεται ικανοποιητική μείωση των επιπέδων των λιπιδίων.

Από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες

Για ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος σουλφονυλουρίες (γλιβενκλαμίδη (γλυβουρίδη), τολβουταμίδη) για τη θεραπεία μη εξαρτώμενου από ινσουλίνη (τύπου 2) σακχαρώδους διαβήτη (NIDDM), προσθήκη φλουβαστατίνης δεν οδηγεί σε κλινικά σημαντικές μεταβολές της γλυκαιμικής ρύθμισης. Σε ασθενείς με NIDDM που λαμβάνουν θεραπεία με γλιβενκλαμίδη (n=32), χορήγηση φλουβαστατίνης (40 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες), αύξησε τη μέση C_{max} , AUC και $t_{1/2}$ της γλιβενκλαμίδης κατά περίπου 50%, 69% και 121% αντίστοιχα. Η γλιβενκλαμίδη (5 έως 20 mg ημερησίως) αύξησε τη μέση C_{max} και AUC της φλουβαστατίνης κατά 44% και 51% αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη, δεν υπήρχαν μεταβολές της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των επιπέδων του C-πεπτιδίου. Ωστόσο, ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλη θεραπεία με γλιβενκλαμίδη (γλυβουρίδη) και φλουβαστατίνη, θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κατάλληλα όταν η δόση φλουβαστατίνης αυξηθεί στα 80 mg την ημέρα.

Απολύματα χολικών οξέων

Φλουβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τη ρητίνη (π.χ. χολεστυραμίνη), ώστε να αποφεύγεται σημαντική αλληλεπίδραση λόγω σύνδεσης της ρητίνης στο φάρμακο.

Φλουκοναζόλη

Χορήγηση φλουβαστατίνης σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία με φλουκοναζόλη (αναστολέας CYP 2C9) οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης και της μέγιστης συγκέντρωσης φλουβαστατίνης κατά περίπου 84% και 44%. Παρά το ότι δεν υπήρχαν κλινικές ενδείξεις ότι το προφίλ ασφάλειας της φλουβαστατίνης μεταβλήθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει προκαταρκτική θεραπεία με φλουκοναζόλη επί 4 ημέρες, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν φλουβαστατίνη χορηγείται παράλληλα με φλουκοναζόλη.

Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης H₂ και αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη ή ομεπραζόλη οδηγεί σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της φλουβαστατίνης, η οποία ωστόσο, δεν παρουσιάζει κλινική σχετικότητα.

Φαινυτοΐνη

Το συνολικό μέγεθος των μεταβολών της φαρμακοκινητικής της φαινυτοΐνης κατά τη συγχορήγηση με φλουβαστατίνη είναι σχετικά μικρό και όχι κλινικά σημαντικό. Επομένως, συνήθως παρακολούθηση των επιπέδων φαινυτοΐνης στο πλάσμα είναι επαρκής κατά τη συγχορήγηση με φλουβαστατίνη.

Καρδιαγγειακοί παράγοντες

Δεν παρουσιάζονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής όταν χορηγείται παράλληλα φλουβαστατίνη με προπρανολόλη, διγοξίνη, λοσαρτάνη ή αμλοδιπίνη. Με βάση τα δεδομένα φαρμακοκινητικής, δεν απαιτείται παρακολούθηση ή αναπροσαρμογές της δόσης όταν χορηγείται παράλληλα φλουβαστατίνη με αυτούς τους παράγοντες.

Ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη

Παράλληλη χορήγηση φλουβαστατίνης με τους ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη έχει ελάχιστες επιδράσεις στην βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης. Με δεδομένη την ελάχιστη συμμετοχή αυτού του ενζύμου στο μεταβολισμό της φλουβαστατίνης, αναμένεται ότι άλλοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη) είναι απίθανο να επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα της φλουβαστατίνης.

Χυμός γκρέιπφρουτ

Με βάση την έλλειψη αλληλεπίδρασης της φλουβαστατίνης με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, η φλουβαστατίνη δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με χυμό γκρέιπφρουτ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη χρήση της φλουβαστατίνης κατά την κύηση.

Εφόσον αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης και πιθανόν λοιπών βιολογικών δραστικών ουσιών που προέρχονται από τη χοληστερόλη, ενδέχεται να προκαλούν βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες. Επομένως, το Lescol/Lescol XL αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη λήψη Lescol/Lescol XL, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

Γαλουχία

Με βάση προκλινικά δεδομένα, αναμένεται ότι η φλουβαστατίνη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για τις επιδράσεις της φλουβαστατίνης σε νεογνά/βρέφη.

Lescol/Lescol XL αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα, αϋπνία και κεφαλαλγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1) ταξινομούνται κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης, με τις πιο συχνές να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες:	Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες:	Αναφυλακτική αντίδραση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Πολύ σπάνιες:	Παραίσθησία, δυσαισθησία, υπαίσθησία που είναι επίσης γνωστό ότι συσχετίζεται με τις υποκείμενες υπερλιπιδαιμικές διαταραχές
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Πολύ σπάνιες:	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξάνθημα κνίδωση
Πολύ σπάνιες:	Λοιπές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. έκζεμα, δερματίτιδα, πομφολυγώδες εξάνθημα), οίδημα προσώπου, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Σπάνιες:	Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, αντιδράσεις που προσομοιάζουν με ερυθηματώδη λύκο

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Διαταραχές ύπνου, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται αϋπνία και εφιάλτες
- Απώλεια μνήμης
- Σεξουαλική δυσλειτουργία

- Κατάθλιψη
- Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.4.)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Το προφίλ ασφάλειας της φλουβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία αξιολογήθηκε σε 114 ασθενείς ηλικίας 9 έως 17 ετών που έλαβαν θεραπεία σε δύο ανοικτές μη συγκριτικές κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται σε ενηλίκους. Στις δύο κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση. Η ικανότητα των μελετών να ανιχνεύουν οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας σε αυτή την περιοχή ήταν, ωστόσο, χαμηλή.

Εργαστηριακά ευρήματα

Μη φυσιολογικές βιοχημικές τιμές ηπατικής λειτουργίας έχουν συσχετισθεί με αναστολείς αναγωγής HMG-CoA και λοιπούς παράγοντες μείωσης των λιπιδίων. Με βάση συγκεντρωτικές αναλύσεις ελεγχόμενων κλινικών μελετών, επιβεβαιωμένες αυξήσεις των επιπέδων αλανινικής αμινοτρανσφεράσης ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης υπερτριπλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου παρουσιάστηκαν στο 0,2% με Lescol καψάκια 20 mg/ημερησίως, 1,5% έως 1,8% με Lescol καψάκια 40 mg/ημερησίως, 1,9% με Lescol XL δισκία 80 mg/ημερησίως και στο 2,7% έως 4,9% με δις ημερησίως Lescol καψάκια 40 mg. Η πλειονότητα των ασθενών με αυτά τα μη φυσιολογικά βιοχημικά ευρήματα ήταν ασυμπτωματικοί. Αισθητές αυξήσεις των επιπέδων CK σε περισσότερο από 5x ULN αναπτύχθηκαν σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών (0,3 έως 1,0%).

4.9 Υπερδοσολογία

Έως σήμερα έχει υπάρξει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία φλουβαστατίνης. Δεν διατίθεται ειδική θεραπεία για υπερδοσολογία με Lescol/Lescol XL. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει συμπτωματική θεραπεία και να ξεκινούν υποστηρικτικά μέτρα κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθούνται έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας και επίπεδα CK ορού.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς αναγωγής HMG-CoA, κωδικός ATC: C10A A04

Η φλουβαστατίνη, ένα πλήρως συνθετικός παράγοντας μείωσης της χοληστερόλης, είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγής HMG-CoA, η οποία ευθύνεται για τη μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό, έναν πρόδρομο των στερολών, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης. Η φλουβαστατίνη ασκεί την κύρια δράση της στο ήπαρ και είναι κυρίως ρακεμικό μείγμα των δύο ερυθρο-εναντιομερών, από τα οποία το ένα ασκεί τη φαρμακολογική δράση. Η αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης μειώνει τη χοληστερόλη σε ηπατικά κύτταρα, γεγονός που διεγείρει τη σύνθεση υποδοχέων LDL και, συνεπώς, αυξάνει την πρόσληψη σωματιδίων LDL. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των μηχανισμών είναι μείωση της συγκέντρωσης χοληστερόλης στο πλάσμα.

Το Lescol/Lescol XL μειώνει την ολική-C, την LDL-C, την Apo B και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-C σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και μεικτή δυσλιπιδαιμία.

Σε 12 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με Τύπου IIa ή IIb υπερλιποπρωτεϊναιμία, το Lescol μεμονωμένα χορηγήθηκε σε 1.621 ασθενείς σε σχήματα ημερήσιας δόσης των 20 mg, 40 mg και 80 mg (40 mg δις ημερησίως) για διάρκεια τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Σε ανάλυση 24 εβδομάδων, ημερήσιες δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg παρήγαγαν μειώσεις που σχετίζονται με τη δόση της ολικής-C, της LDL-C, της Apo B και των τριγλυκεριδίων και αυξήσεις της HDL-C (βλ. Πίνακα 2).

Το Lescol XL χορηγήθηκε σε περισσότερους από 800 ασθενείς σε τρεις πιλοτικές μελέτες με δραστική θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων και συγκρίθηκε με Lescol 40 mg άπαξ ή δις ημερησίως. Χορηγούμενο ως μεμονωμένη ημερήσια δόση 80 mg, το Lescol XL μείωσε σημαντικά την ολική C, την LDL-C, τα τριγλυκερίδια (TG) και την Apo B (βλ. Πίνακα 2).

Η θεραπευτική ανταπόκριση έχει τεκμηριωθεί καλά μέσα σε δύο εβδομάδες και μέγιστη ανταπόκριση επιτυγχάνεται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, η διάμεση μείωση της LDL-C ήταν 38% και την εβδομάδα 24 (καταληκτικό σημείο), η διάμεση μείωση της LDL-C ήταν 35%. Παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές αυξήσεις της HDL-C.

Πίνακας 2 Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή λιπιδικών παραμέτρων από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24
Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (Lescol) και ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες (Lescol XL)

	Ολική-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
Δόση	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Όλοι οι ασθενείς										
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 δις ημερησίως 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
Αρχικά 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 δις ημερησίως 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 Δεδομένα για το Lescol από 12 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

² Δεδομένα για το δισκίο Lescol XL 80 mg από τρεις ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων

Στη Μελέτη Λιποπρωτεΐνη και Αρτηριοσκληρόνωση Στεφανιαίων (LCAS), η επίδραση της φλουβαστατίνης στην αρτηριοσκληρόνωση των στεφανιαίων αξιολογήθηκε με βάση ποσοτική στεφανιαία αγγειογραφία σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς (ηλικίας 35 έως 75 ετών) με στεφανιαία νόσο και αρχικά επίπεδα LDL-C 3,0 έως 4,9 mmol/l (115 έως 190 mg/dl). Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, 429 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με φλουβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Ποσοτικές στεφανιαίες αγγειογραφίες αξιολογήθηκαν στην έναρξη της μελέτης και μετά από 2,5 έτη θεραπείας και ήταν αξιολογήσιμα σε 340 από 429 ασθενείς. Η θεραπεία με φλουβαστατίνη επιβράδυνε την εξέλιξη βλαβών που οφείλονταν σε αρτηριοσκληρόνωση των στεφανιαίων κατά 0,072 mm (95% διαστήματα εμπιστοσύνης για διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες από -0,1222 έως -0,022 mm) μέσα σε 2,5 έτη, όπως μετράται με βάση τη μεταβολή της ελάχιστης διαμέτρου του αυλού -0,028 mm έναντι εικονικού φαρμάκου -0,100 mm). Δεν έχει καταδειχθεί άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα αγγειογραφικά ευρήματα και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Στη Μελέτη Πρόληψης Επέμβασης με Lescol (LIPS), η επίδραση της φλουβαστατίνης σε μείζονες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες (MACE, δηλ. θάνατος καρδιακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στεφανιαία επαναγγείωση) αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, οι οποίοι είχαν υποβληθεί πρώτα σε επιτυχή διαδερμική στεφανιαία επέμβαση. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν άνδρες και γυναίκες ασθενείς (ηλικίας 18 έως 80 ετών) και με αρχικά επίπεδα ολικής-C που κυμαίνονταν από 3,5 έως 7,0 mmol/l (135 έως 270 mg/dl).

Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, φλουβαστατίνη (n=844) χορηγούμενη ως 80 mg ημερησίως μέσα σε 4 έτη, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της πρώτης MACE κατά 22% (p=0,013) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (n=833). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο MACE παρουσιάστηκε στο 21,4% των ασθενών που έλαβαν φλουβαστατίνη εν.

του 26,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (απόλυτη διαφορά κινδύνου: 5,2%, 95% CI: 1,1 έως 9,3). Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις ήταν ιδιαίτερα αξιοσημείωτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lescol και του Lescol XL σε παιδιά και εφήβους ασθενείς ηλικίας 9-16 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχει αξιολογηθεί σε 2 ανοικτές, μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 2 ετών. 114 ασθενείς (66 αγόρια και 48 κορίτσια) έλαβαν θεραπεία με φλουβαστατίνη χορηγούμενη ως κάψουλες Lescol (20 mg/ημερησίως έως 40 mg δις ημερησίως) ή δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Lescol XL 80 mg άπαξ ημερησίως με χρήση σχήματος τιτλοποίησης της δόσης με βάση την ανταπόκριση της LDL-C.

Στην πρώτη μελέτη εντάχθηκαν 29 προεφηβικά αγόρια, ηλικίας 9-12 ετών, τα οποία είχαν επίπεδο LDL-C > 90^ο εκατοστημόριο για την ηλικία και ένα γονέα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή ξάνθωμα στον τένοντα. Η μέση αρχική LDL-C ήταν 226 mg/dl που ισοδυναμούν με 5,8 mmol/l (εύρος: 137-354 mg/dl που ισοδυναμούν με 3,6-9,2 mmol/l). Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν κάψουλες Lescol 20 mg ημερησίως με αναπροσαρμογές της δόσης ανά 6 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως, έπειτα 80 mg ημερησίως (40 mg δις ημερησίως) προς επίτευξη στοχευόμενης LDL-C 96,7 έως 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l έως 3,2 mmol/l).

Στη δεύτερη μελέτη εντάχθηκαν 85 άνδρες και γυναίκες ασθενείς, ηλικίας 10 έως 16 ετών, οι οποίοι είχαν LDL-C > 190 mg/dl (ισοδυναμούν με 4,9 mmol/l) ή LDL-C > 160 mg/dl (ισοδυναμούν με 4,1 mmol/l) και έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή LDL-C > 160 mg/dl (ισοδυναμούν με 4,1 mmol/l) και αποδεδειγμένη ανεπάρκεια υποδοχέων της LDL. Η μέση αρχική LDL-C ήταν 225 mg/dl που ισοδυναμούν με 5,8 mmol/l (εύρος: 148-343 mg/dl που ισοδυναμούν με 3,8-8,9 mmol/l). Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν κάψουλες Lescol 20 mg ημερησίως με αναπροσαρμογές της δόσης ανά 6 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως, έπειτα 80 mg ημερησίως (δισκίο Lescol 80 mg XL) προς επίτευξη στοχευόμενης LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 ασθενείς ήταν εφηβικοί ή μετεφηβικοί (n=69 αξιολογήθηκαν για αποτελεσματικότητα).

Στην πρώτη μελέτη (σε αγόρια σε προεφηβική ηλικία), δόσεις Lescol 20 έως 80 mg ημερησίως μείωσαν τα επίπεδα ολικής C και LDL-C κατά 21% και 27% αντίστοιχα. Η μέση LDL-C που επιτεύχθηκε ήταν 161 mg/dl που ισοδυναμούν με 4,2 mmol/l (εύρος: 74-336 mg/dl που ισοδυναμούν με 1,9-8,7 mmol/l). Στη δεύτερη μελέτη (σε κορίτσια και αγόρια στην εφηβική ή μετεφηβική ηλικία), δόσεις Lescol 20 έως 80 mg ημερησίως μείωσαν τα επίπεδα ολικής C και LDL-C κατά 22% και 28% αντίστοιχα. Η μέση LDL-C που επιτεύχθηκε ήταν 159 mg/dl που ισοδυναμούν με 4,1 mmol/l (εύρος: 90-295 mg/dl που ισοδυναμούν με 2,3-7,6 mmol/l).

Η πλειονότητα των ασθενών στις δύο μελέτες (83% στην πρώτη μελέτη και 89% στη δεύτερη μελέτη) τιτλοποιήθηκε στη μέγιστη ημερήσια δόση των 80 mg. Στο καταληκτικό σημείο της μελέτης, 26 έως 30% των ασθενών στις δύο μελέτες πέτυχε τον επιθυμητό στόχο LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φλουβαστατίνη απορροφάται ταχέως και εντελώς (98%) μετά από του στόματος χορήγηση διαλύματος σε εθελοντές σε κατάσταση νηστείας. Μετά από χορήγηση Lescol XL από το στόμα και σε σχέση με τις κάψουλες, ο ρυθμός απορρόφησης φλουβαστατίνης είναι περίπου 60% βραδύτερος, ενώ ο μέσος χρόνος παραμονής φλουβαστατίνης αυξάνεται κατά 4 ώρες περίπου. Μετά τη λήψη φαγητού, η ουσία απορροφάται με μειωμένο ρυθμό.

Κατανομή

Η φλουβαστατίνη ασκεί την κύρια δράση της στο ήπαρ, το οποίο είναι και το κύριο όργανο για το μεταβολισμό της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα που αξιολογήθηκε από συστηματικές συγκεντρώσεις στο αίμα, είναι 24%. Ο προφανής όγκος κατανομής (Vz/f) για το φάρμακο είναι 330 λίτρα. Περισσότερο από το 98% του φαρμάκου στην κυκλοφορία συνδέεται σε πρωτεΐνες στο πλάσμα και αυτή η σύνδεση δεν επηρεάζεται από τη συγκέντρωση της φλουβαστατίνης ή της βαρφαρίνης, του σαλικυλικού οξέος ή της γλυβουρίδης.

Βιομετασχηματισμός

Η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Τα κύρια συστατικά που κυκλοφορούν στο αίμα είναι φλουβαστατίνη και ο φαρμακολογικά ανενεργός μεταβολίτης N-δεσισοπροπυλ-προπιονικό οξύ. Οι υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες παρουσιάζουν φαρμακολογική δράση, αλλά δεν κυκλοφορούν συστηματικά. Υπάρχουν πολλαπλές, εναλλακτικές οδοί του κυτοχρώματος P450 (CYP450) για τον βιομετασχηματισμό της φλουβαστατίνης και επομένως, ο μεταβολισμός της φλουβαστατίνης είναι σχετικά μη ευαίσθητος στην αναστολή του CYP450.

Η φλουβαστατίνη ανέστειλε μόνο το μεταβολισμό ενώσεων που μεταβολίζονται από το CYP2C9. Παρά τη δυνατότητα που επομένως υπάρχει για ανταγωνιστική αλληλεπίδραση ανάμεσα σε φλουβαστατίνη και ενώσεις που είναι υποστρώματα του CYP2C9, όπως δικλοφαινάκη, φαινυτοΐνη, τολβουταμίδη και βαρφαρίνη, κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι αυτή η αλληλεπίδραση είναι απίθανη.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση 3H-φλουβαστατίνης σε υγιείς εθελοντές, η αποβολή της ραδιενέργειας είναι περίπου 6% στα ούρα και 93% στα κόπρανα και η φλουβαστατίνη ευθύνεται για λιγότερο από το 2% της ολικής ραδιενέργειας που αποβάλλεται. Η κάθαρση στο πλάσμα (CL/f) για τη φλουβαστατίνη στον άνθρωπο υπολογίζεται ότι είναι $1,8 \pm 0,8$ l/min. Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα δεν παρουσιάζουν ενδείξεις συσσώρευσης της φλουβαστατίνης μετά από χορήγηση 80 mg ημερησίως. Μετά από χορήγηση από το στόμα 40 mg Lescol, η τελική ημιζωή διάθεσης για τη φλουβαστατίνη είναι $2,3 \pm 0,9$ ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φλουβαστατίνης δεν διαφέρουν ως συνάρτηση της ηλικίας ή του φύλου στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, βελτιωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία παρατηρήθηκε σε γυναίκες και ηλικιωμένα άτομα. Εφόσον η φλουβαστατίνη αποβάλλεται κυρίως μέσω της χοληφόρου οδού και υπόκειται σε σημαντικό προσυστηματικό μεταβολισμό, υπάρχει δυνατότητα για συσσώρευση φαρμάκου σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι συμβατικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, καρκινογένεσης και τοξικότητας σε μελέτες αναπαραγωγής δεν ανέφεραν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή από εκείνες που αναμένονται λόγω της φαρμακολογικής μηχανισμού δράσης. Μια ποικιλία των αλλαγών εντοπίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που είναι κοινές σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Με βάση τις κλινικές παρατηρήσεις, συνιστώνται ήδη οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Περαιτέρω τοξικότητας που παρατηρήθηκαν σε ζώα ήταν, είτε χωρίς σημασία για ανθρώπινη χρήση ή συνέβησαν σε επίπεδα έκθεσης που υπερβαίνουν αρκετά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση για κλινική χρήση. Παρά τις θεωρητικές σκέψεις σχετικά με το ρόλο της χοληστερόλης στο ανάπτυξης του εμβρύου, μελέτες σε πειραματόζωα δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη ενός εμβρυοτοξικού και τερατογόνου δυναμικού της φθοβαστατίνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα 1 -Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 20 mg καψάκια σκληρά

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 40 mg καψάκια σκληρά

Lescol XL και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 80 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

[Βλ. Παράρτημα 1 - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουβαστατίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg φλουβαστατίνη.

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg φλουβαστατίνη.

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg φλουβαστατίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα 1 - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 20 mg καψάκια, σκληρά

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 40 mg καψάκια, σκληρά

Lescol XL και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 80 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Φλουβαστατίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα 1 - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 20 mg κάψουλες, σκληρές
Lescol και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 40 mg κάψουλες, σκληρές
Lescol XL και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 80 mg δισκία παρατεταμένης
αποδέσμευσης

[Βλ. Παράρτημα 1 - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φλουβαστατίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Lescol/Lescol XL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζεται προτού πάρετε το Lescol/Lescol XL
3. Πώς να πάρετε το Lescol/Lescol XL
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Lescol/Lescol XL
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ LESCOL/LESCOL XL ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τα Lescol/Lescol XL περιέχει τη δραστική ουσία φλουβαστατίνη νατριούχος η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως στατίνες, τα οποία είναι φάρμακα μείωσης των λιπιδίων: μειώνουν τα λιπίδια στο αίμα σας. Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς, οι καταστάσεις των οποίων δεν μπορούν να ελεγχθούν με δίαιτα και άσκηση μεμονωμένα.

- Το Lescol/Lescol XL είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για την **αντιμετώπιση υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα σε ενήλικους**, ιδιαίτερα της ολικής χοληστερόλης και της αποκαλούμενης «κακής» ή LDL χοληστερόλης, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοπάθειας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
 - Σε ενήλικες ασθενείς με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
 - Σε ενήλικες ασθενείς με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα (άλλος τύπος λιπιδίων στο αίμα).
- Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να χορηγήσει Lescol/ Lescol XL για την πρόληψη περαιτέρω σοβαρών καρδιακών επεισοδίων (π.χ. καρδιακή ανακοπή) σε ασθενείς αφού έχουν ήδη υποβληθεί σε καρδιακό καθετηριασμό με επέμβαση στο καρδιακό αγγείο.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LESCOL/LESCOL XL

Ακολουθήστε πιστά όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από το γιατρό σας. Μπορεί να διαφέρουν από τις πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Διαβάστε τις παρακάτω εξηγήσεις πριν πάρετε το Lescol/Lescol XL.

Μην πάρετε Lescol/Lescol XL

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη φλουβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Lescol/Lescol XL που αναφέρεται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών.
- εάν παρουσιάζετε αυτή τη στιγμή ηπατολογικά προβλήματα ή εάν παρουσιάζετε ανεξήγητα, εμμένοντα υψηλά επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες).
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. «Κύηση και γαλουχία»).

Εάν οτιδήποτε αυτά βρίσκει εφαρμογή σε εσάς, μην πάρετε Lescol/Lescol XL και ενημερώστε το γιατρό σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Lescol/Lescol XL

- εάν πάσχατε στο παρελθόν από ηπατοπάθεια. Κανονικά θα πραγματοποιούνται έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη Lescol/Lescol XL, όταν αυξηθεί η δόση και σε διάφορα διαστήματα κατά τη θεραπεία προς έλεγχο για ανεπιθύμητες ενέργειες.
- εάν παρουσιάζετε νεφροπάθεια.
- εάν παρουσιάζετε θυρεοειδοπάθεια (υποθυρεοειδισμός).
- εάν έχετε ιατρικό ιστορικό μυοπάθειας εσείς ή στην οικογένειά σας.
- εάν παρουσιάσατε μυϊκά προβλήματα με άλλο φάρμακο μείωσης των λιπιδίων.
- εάν καταναλώνετε τακτικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.

Συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας πριν πάρετε Lescol/Lescol XL:

- εάν παρουσιάζετε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια

Εάν οτιδήποτε από αυτά βρίσκει εφαρμογή σε εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε Lescol/Lescol XL**. Ο γιατρός σας θα λάβει αιματολογική εξέταση πριν από τη χορήγηση Lescol/Lescol XL.

Lescol/Lescol XL και άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών

Εάν είστε άνω των 70 ετών, ο γιατρός σας ενδέχεται να επιθυμεί να ελέγξει εάν παρουσιάζετε παράγοντες κινδύνου για μυοπάθειες. Μπορεί να χρειαστείτε ειδικούς αιματολογικούς ελέγχους.

Lescol/Lescol XL και παιδιά/έφηβοι

Το Lescol/Lescol XL δεν έχει διερευνηθεί και δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά κάτω των 9 ετών. Για πληροφορίες για τη δοσολογία σε παιδιά και εφήβους ηλικίας άνω των 9 ετών, βλ. παράγραφο 3.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Lescol σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ, χολεστυραμίνη ή φιβράτες σε παιδιά και εφήβους.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το Lescol/Lescol XL μπορεί να λαμβάνεται από μόνο του ή με άλλα φάρμακα μείωσης της χοληστερόλης που χορηγεί ο γιατρός σας.

Μετά από πρόσληψη ρητίνης, π.χ. χολεστυραμίνη, (η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης), περιμένετε τουλάχιστον 4 ώρες πριν πάρετε Lescol/Lescol XL.

Ενημερώστε τον γιατρό σας και το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- Κυκλοσπορίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος).
- Φιβράτες (π.χ. γεμφιβροζίλη), νικοτινικό οξύ ή απολύματα των χολικών οξέων (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της κακής χοληστερόλης).
- Φλουκοναζόλη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων).

- Ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό).
- Φαινυτοΐνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας).
- Από του στόματος αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πήξης του αίματος).
- Γλιβενκλαμίδη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη).
- Κολχικίνες (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας).

Λήψη του Lescol/Lescol XL με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε το Lescol/Lescol XL με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και γαλουχία

Μην πάρετε Lescol / Lescol XL εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, εφόσον το δραστικό συστατικό μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη στο αγέννητο παιδί σας και δεν είναι γνωστό εάν το δραστικό συστατικό αποβάλλεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Εάν είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε Lescol / Lescol XL. Χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη καθ' όλο το διάστημα λήψης Lescol / Lescol XL.

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, διακόψτε το Lescol/Lescol XL και επισκεφθείτε το γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις του Lescol/Lescol XL στην ικανότητα σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Lescol/Lescol XL

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LESCOL/LESCOL XL

Ακολουθείστε τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να ακολουθείτε δίαιτα χαμηλής χοληστερόλης. Ακολουθείτε αυτή τη δίαιτα κατά τη λήψη Lescol/Lescol XL.

Πόσο Lescol/Lescol XL να πάρετε

- Το δοσολογικό εύρος για ενήλικους είναι 20 έως 80 mg και εξαρτάται από τον βαθμό μείωσης της χοληστερόλης που πρέπει να επιτευχθεί. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να γίνει από το γιατρό σας σε 4-εβδομάδων ή μεγαλύτερα διαστήματα.
- Για παιδιά (ηλικίας 9 ετών και άνω) η συνήθης αρχική δόση είναι 20 mg την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 80 mg. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να γίνει από το γιατρό σας σε διαστήματα 6-εβδομάδων.

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσες κάψουλες ή πόσα δισκία Lescol/Lescol XL να παίρνετε. Ανάλογα με το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση.

Πότε να πάρετε Lescol/Lescol XL

Εάν παίρνετε Lescol, πάρτε τη δόση σας το βράδυ ή την ώρα του ύπνου.

Εάν παίρνετε Lescol δύο φορές ημερησίως, πάρτε μια κάψουλα το πρωί και μία το βράδυ ή πριν την κατάκλιση.

Εάν παίρνετε δισκία Lescol XL, μπορείτε να πάρετε τη δόση σας οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Μπορείτε να πάρετε Lescol και Lescol XL με ή χωρίς γεύματα. Καταπιείτε το ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lescol/Lescol XL από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πάρα πολύ Lescol/Lescol XL, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lescol/Lescol XL

Πάρτε μία δόση μόλις το θυμηθείτε.

Ωστόσο, μην το πάρετε εάν υπάρχουν λιγότερες από 4 ώρες πριν από την επόμενη σας δόση. Σε αυτή την περίπτωση, πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε αυτή που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lescol/Lescol XL

Για να διατηρήσετε τα οφέλη από τη θεραπεία σας, μη διακόψετε τη λήψη Lescol/Lescol XL, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε Lescol/Lescol XL σύμφωνα με τις οδηγίες, ώστε να διατηρήσετε χαμηλά τα επίπεδα «κακής» χοληστερόλης. Το Lescol/Lescol XL δεν θα θεραπεύσει την κατάσταση σας, αλλά συντελεί στη ρύθμιση της.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Lescol/Lescol XL μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς

Συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς

Όχι συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 στους 1.000 ασθενείς

Σπάνιες: επηρεάζουν 1 έως 10 στους 10.000 ασθενείς

Πολύ σπάνιες: επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Ορισμένες σπάνιες ή πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές, ζητήστε αμέσως βοήθεια από γιατρό:

- εάν παρουσιάσετε ανεξήγητο μυϊκό άλγος, ευαισθησία ή αδυναμία. Μπορεί να πρόκειται για πρώιμα σημεία ενδεχομένως σοβαρού μυϊκού εκφυλισμού. Αυτά μπορούν να αποφευχθούν εάν ο γιατρός σας διακόψει τη θεραπεία με φλουβαστατίνη το συντομότερο δυνατό. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί και με παρόμοια φάρμακα αυτής της κατηγορίας (στατίνες).
- εάν παρουσιάσετε ασυνήθη κόπωση ή πυρετό, κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα (σημεία ηπατίτιδας).
- εάν παρουσιάσετε σημεία δερματικών αντιδράσεων, όπως δερματικό εξάνθημα, κνίδωση, ερυθρότητα, κνησμός, οίδημα του προσώπου, των βλεφάρων και των χειλέων.
- εάν παρουσιάσετε δερματικό οίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια, ζάλη (σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης).
- εάν μελανιάζετε ή αιμορραγείτε ευκολότερα από ότι κανονικά (σημεία μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων).
- εάν παρουσιάσετε ερυθρές ή ιώδεις δερματικές βλάβες (σημεία φλεγμονής αιμοφόρων αγγείων).
- εάν παρουσιάσετε ερυθρό εξάνθημα κυρίως στο πρόσωπο, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από κόπωση, πυρετό, ναυτία, απώλεια όρεξης (σημεία αντίδρασης που προσομοιάζει με ερυθριματώδη λύκο)
- εάν παρουσιάσετε σοβαρό άλγος στο άνω μέρος του στομάχου (σημεία φλεγμαίνοντος παγκρέατος).

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε το γιατρό σας εάν σας ανησυχούν.

Συχνές:

Δυσκολία στον ύπνο, κεφαλαλγία, δυσφορία του στομάχου, κοιλιακό άλγος, ναυτία.

Πολύ σπάνιες:

Μυρμηκίαση ή αιμωδία στα χέρια ή τα πόδια, διαταραχή της ευαισθησίας ή μειωμένη ευαισθησία.

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Διαταραχές ύπνου, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται αϋπνία και εφιάλτες
- Απώλεια μνήμης
- Σεξουαλικές δυσκολίες
- Κατάθλιψη
- Αναπνευστικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου επίμονου βήχα ή/και λαχανιάσματος ή πυρετού

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ LESCO/LESCO XL

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Να φυλάσσεται το Lescol/Lescol XL σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείται το Lescol/Lescol XL μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και το blister [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Lescol/Lescol XL

- Η δραστική ουσία είναι νατριούχος φλουβαστατίνη
- Κάθε καψάκιο 20 mg περιέχει 21,06 mg νατριούχου φλουβαστατίνης που ισοδυναμούν με 20 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης.
Κάθε καψάκιο Lescol 40 mg περιέχει 42,12 mg νατριούχου φλουβαστατίνης που ισοδυναμούν με 40 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης.
Κάθε δισκίο Lescol XL 80 mg περιέχει 84,24 mg νατριούχου φλουβαστατίνης που ισοδυναμούν με 80 mg ελεύθερου οξέος φλουβαστατίνης.
- Τα υπόλοιπα συστατικά των καψουλών Lescol 20 mg είναι:

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Lescol/Lescol XL και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

[Βλ. Παράρτημα 1 - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Κάψουλες 20 mg και 40 mg

<u>Κράτη</u>	<u>Φαρμακευτικό προϊόν</u>
Αυστρία, Βέλγιο, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Ελλάδα, Ισλανδία, Ιρλανδία, Ιταλία, Μάλτα, Νορβηγία, Ολλανδία, Πολωνία, Πορτογαλία,	Lescol

Ρουμανία, Σλοβακία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο	
Γερμανία, Λουξεμβούργο	Locol
Αυστρία	Fluvastatin Novartis
Γαλλία	Fractal
Γερμανία	Cranoc
Ιταλία	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Πορτογαλία	Cardiol, Canef
Ισπανία	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

Κάψουλες 40 mg

Κράτη	Φαρμακευτικό προϊόν
Βουλγαρία, Εσθονία, Ουγγαρία, Σλοβενία	Lescol

Δισκία 80 mg

Κράτη	Φαρμακευτικό προϊόν
Εσθονία, Βουλγαρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Λετονία, Λιθουανία, Μάλτα, Ολλανδία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ηνωμένο Βασίλειο	Lescol XL
Δανία, Φινλανδία, Ισλανδία, Νορβηγία, Σουηδία	Lescol Depot
Αυστρία, Γερμανία	Fluvastatin Novartis
Αυστρία	Lescol MR
Βέλγιο	Lescol Exel
Γαλλία	Lescol LP
Γερμανία, Λουξεμβούργο	Locol
Ιταλία	Lescol, Lipaxin, Primesin
Πορτογαλία	Cardiol XL, Canef
Ισπανία	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]