

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,
MANUSTAMISVIISI(DE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Belgia	Novartis Pharma N.V.	Lescol Exel 80 mg prolonged-	80 mg	Toimeainet prolongeeritult	Suukaudne

	Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	release tablet		vabastav tablett	
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Saksamaa	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Saksamaa	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Küpros	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Küpros	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Küpros	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Tšehhi	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tšehhi	Lescol 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Tšehhi	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tšehhi	Lescol 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Tšehhi	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Tšehhi	Lescol XL	80 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Taani	Lescol	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Taani	Lescol	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Taani	Lescol Depot	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Eesti	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Soome	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsel	Suukaudne
Eesti	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Soome	Lescol XL	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Soome	Lescol 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Soome	Lescol 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Soome	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Prantsusmaa	LESCOL 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Prantsusmaa	LESCOL 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

Prantsusmaa	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Prantsusmaa	Fractal 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Prantsusmaa	Fractal 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Prantsusmaa	Lescol LP 80 mg	80 mg	Toimeainet modifitseeritud vabastav õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Prantsusmaa	Fractal LP 80 mg	80 mg	Toimeainet modifitseeritud vabastav õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Toimeainet prolongeeritud vabastav tablett	Suukaudne

Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Saksamaa	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Saksamaa	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Kreeka	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Kreeka	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Kreeka	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Ungari	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungari	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Ungari	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungari	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Taani	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

	Lyngbyvej 172 2100 København Ø Taani				
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Taani	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ükendkuningriik	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ükendkuningriik	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ükendkuningriik	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Itaalia	Lescol	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Itaalia	Lescol	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano	Lipaxan	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

	Itaalia				
Itaalia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itaalia	Lipaxan	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itaalia	Primesin	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itaalia	Primesin	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Itaalia	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Itaalia	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Itaalia	Lescol 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Itaalia	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itaalia	Lipaxan 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Itaalia	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itaalia	Primesin 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Läti	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Lescol XL 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

	Soome				
Leedu	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Soome	Lescol XL	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Lescol	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Lescol	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Lescol XL	80 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Norra	Novartis Norge AS	LESCOL	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

	Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norra				
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norra	LESCOL	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norra	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem The Netherlands	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Holland	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Holland	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Saksamaa	Lescol	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Lescol	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Lescol XL	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos	Lescol	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

	Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal				
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Lescol	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 20	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol 40	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8	Lescol XL	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

	Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugal				
Portugal	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol XL	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Canef 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Rumeenia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	LESCOL 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Rumeenia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	LESCOL 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Rumeenia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	LESCOL XL	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Slovakkia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tšehhi	Lescol 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Slovakkia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Tšehhi	Lescol 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Slovakkia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

	13000 Prague 3 Tšehhi				
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spain	Lescol 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Lescol 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Liposit 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Liposit 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Vaditon 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Vaditon 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507	Digaril 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

	08029 Barcelona Hispaania				
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Hispaania	Digaril 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Hispaania	Lymetel 20 mg	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Hispaania	Lymetel 40 mg	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hispaania	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Hispaania	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

Hispaania	Laboratorios Andr�maco, S.A. Doctor Zamenhof n� 36 28027 Madrid Hispaania	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Sweden	Lescol	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Rootsi	Lescol	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Rootsi	Lescol Depot	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne
�hendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR �hendkuningriik	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
�hendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR �hendkuningriik	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
�hendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LESCOLI JA SARNASTE NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Täissünteesiline kolesterooli vähendav ravim Lescol on HMG-CoA reduktaasi konkureeriv inhibiitor, mis muudab HMG-CoA mevalonaadiks – steroolide, sh kolesterooli eelproduktiks. Lescol IR (toimeainet kiiresti vabastav Lescol) 20 mg ja 40 mg kapslid registreeriti esmakordselt 1993. aastal. Lescol XL (toimeainet prolungeeritult vabastav Lescol) 80 mg tablettidele anti esmakordselt müügiluba 2000. aastal. Lescol 20 mg, 40 mg on želatiinist kõvakapslid ja Lescol 80 mg on toimeainet modifitseeritult vabastavad õhukese polümeerikattega tabletid.

Müügiloo hoidja Novartis lõpetas Euroopa Liidu tööjaotusprojekti seoses lapsi käsitleva sõnastusega 24. juulil 2007. Viiteliikmesriigiks oli Saksamaa (BfArM). Pärast menetlust esitas müügiloo hoidja lapsi käsitleva heakskiidetud sõnastuse kõigile Euroopa Liidu liikmesriikidele.

Lescol lisati inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel. Kvaliteediaspekte selle artikli 30 kohase menetluse käigus ei ühtlustatud.

4.1 – Näidustused

- **Primaarne hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia**

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidjaga, et täiendavad märkused teatud lipoproteiinide ainevahetuse häirete (nt homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja teised Fredricksoni hüperlipoproteineemia tüübid, mille korral on ülekaalus hüpertriglütserideemia, või hüperkolesteroleemia sekundaarsed vormid) näidustuste hulgast väljaarvamise kohta ei ole näidustuste lõigus vajalikud. Samuti nõustus inimravimite komitee müügiloo hoidja ettepanekuga mitte lisada näidustuste lõiku soovitud sekundaarse hüperkolesteroleemia põhjuste hindamiseks. Müügiloo hoidja ettepanekut lisada tulemus dieediga ja muude meetmetega (nt keheline koormus, kehakaalu langetamine) loeti samuti vastuvõetavaks, sest see on kooskõlas teiste statiinide rühma kuuluvate ravimite teabega.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja järgmise sõnastuse ettepanekuga kõnealuse näidustuse kohta:

„Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi täiskasvanutel täiendavalt dieedile, kui dieedi muutused ja teised mitte-farmakoloogilised meetmed (nt keheline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.“

Lapsed

Et tehtud uuring oli avatud ja platseebo kontrollrühm puudus, ei saa metoodika teatud piiratud tõttu ravimi tõhususe ja ohutuse kohta selles populatsioonis teha lõplikke järeldusi. Peale selle ei kiidetud Euroopa Liidu pediatrilises tööjaotusprojekti heaks pediatrilist näidustust ning artikli 30 kohase menetluse jaoks uusi kliinilisi andmeid ei esitatud. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et kättesaadavaid kliinilisi andmeid ei saa lugeda piisavaks, et toetada väidet pediatrilise näidustuse kohta.

- **Raskete südamenähtude sekundaarne ennetamine perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud südame isheemiatõvega täiskasvanutel**

Sekundaarse ennetamise näidustus perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud patsientidel põhineb Lescoli interventsiooni ennetamise uuringul (LIPS). LIPS (uuring LES-EUR-01) tehti selleks, et välja selgitada, kas ravi fluvastatiiniga vähendab südame isheemiatõvega patsientidel, kellele on edukalt teostatud perkutaanne koronaarne interventsioon, raskete südamenähtude (st südameseiskumine, mittefataalne südameinfarkt ja koronaararterite revaskularisatsioon) pikaajalist

riski. Raskete südamenähtude esinemissagedus oli fluvastatiini manustanud patsientide seas 21,4% ja platseeborühmas 26,7%. Coxi regressioonanalüüsi põhjal oli raskete südamenähtude hinnanguline riskisuhe 0,78, mis tähendab raskete südamenähtude riski statistiliselt olulist langust 22% võrra Lescoliga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühmaga. Südameseiskumise (suhteline risk 0,53) ja südameseiskumise või mittefataalse südameinfarkti (suhteline risk 0,69) riskisuhted olid samuti väiksemad kui 1, kuid uuring ei olnud kavandatud nende tulemusnäitajate mõõtmiseks. See tulemus ei sõltunud uuringu alguses mõõdetud üldkolesterooli kontsentratsioonist.

Üldiselt oli Lescol ohutu ja hästi talutav ning täheldatud ohutusprofiil vastas teadaolevale kõrvaltoimete profiilile.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja järgmise sõnastuse ettepanekuga kõnealuse näidustuse kohta:

„Raskete südamenähtude sekundaarne ennetamine perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud südame isheemiatõvega täiskasvanutel (vt lõik 5.1).”

4.2 – Annustamine ja manustamisviis

- **Primaarne hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia**

Soovitav algannus

Inimravimite komitee nõustus, et 40 mg soovitatav algannus on esitatud kliiniliste andmete põhjal õigustatud nende patsientide korral, kes vajavad LDL-kolesterooli vähendamist vähemalt 25% ulatuses. Tõhususe seisukohalt tagas 80 mg annus LDL-kolesterooli usaldusväärse alanemise vähemalt 30% võrra, võrreldes algkontsentratsiooniga ja 24 nädala pärast mõõdetud kontsentratsiooniga. Müügiloo hoidja esitatud Lescol IRI või Lescol XLi registreerimiseks teostatud kliiniliste uuringute koondandmebaasi põhjal tehtud analüüs näitas, et LDL-kolesterooli vähendamise tõenäosus vähemalt 25% võrra oli fluvastatiini 20 mg ööpäevase annuse korral tagasihoidlik. Samuti on LDL-kolesterooli suhteline vähenemine eri LDL-kolesterooli algkontsentratsioonide korral sarnane. Seetõttu soovitas inimravimite komitee, et 40 mg algannuse kohandamine 80 mg-ni ööpäevas, võttes arvesse patsiendi ravivastust, oleks tõhususe ja ohutuse seisukohalt kohasem. Samuti on see kooskõlas kõigi teiste statiinide annustamise soovitustega.

Inimravimite komitee nõustus paindliku 40–80 mg algannuse korral järgmise sõnastusega:

„Soovitav algannus on 20–80 mg ööpäevas. Patsientidel, kelle LDL-kolesterooli kontsentratsioon tuleb vähendada alla 25%, võib algannusena kasutada 20 mg kapslit, mida võetakse õhtuti. Patsientidel, kelle LDL-kolesterooli kontsentratsioon tuleb vähendada vähemalt 25%, on soovitatav algannus 40 mg kapsel, mida võetakse õhtuti. Annuse võib kohandada kuni 80 mg-ni ööpäevas, manustatuna ühe annusena (üks Lescol XL tablett) mis tahes kellaajal või ühe 40 mg kapslina kaks korda ööpäevas (üks kapsel hommikul ja üks õhtul).”

Samaaegne ravi teiste lipiide modifitseerivate ravimitega

Müügiloo hoidja esitas avaldatud andmed, et tõendada Lescoli ja Lescol XLi tõhusust ja ohutust nikotiinhappe, kolestüramiini või fibraatidega koosmanustamisel. Et patsientidel, kes manustasid teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide või niatsiiniga, täheldati müopaatiariski suurenemist, tuleks nende ravimite kooskasutamisel olla ettevaatlik.

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja järgmise sõnastuse ettepanekuga:

„Lescol on tõhus monoterapiana. Kui Lescoli kasutatakse koos kolestüramiini või teiste vaikutega, tuleks seda manustada vähemalt neli tundi pärast vaigu manustamist, et vältida olulisi koostoimeid, mis on tingitud ravimi seondumisest vaiguga. Juhtudel, kus on vajalik ravimi koosmanustamine fibraadi või niatsiiniga, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasulikkuse ja sellega kaasnevate riskide suhet (fibraatide või niatsiini samaaegse kasutamise kohta vt lõiku 4.5).”

- **Raskete südamenähtude sekundaarne ennetamine perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud südame isheemiatõvega täiskasvanutel**

Kateetrikuude ravi või perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud patsientide korral loeti südame isheemiatõve sekundaarse ennetamise näidustuse korral 80 mg annust üldjuhul piisavaks.

LIPS-uuringus, mille põhjal see näidustus esitati, kasutati algannusena 80 mg fluvastatiini ööpäevas (st Lescol IR 40 mg kaks korda ööpäevas).

Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja järgmise sõnastuse ettepanekuga:

„Perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud südame isheemiatõvega patsientidele sobiv ööpäevane annus on 80 mg.”

Ravimi võtmise aeg ja toidukordadega arvestamine

Soovitus, et Lescoli kapsleid võib võtta toidukordadest sõltumatult, kehtib suures osas kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.

Annuse kohandamise perioodid

Andmed LDL-kolesterooli kontsentratsiooni vähendamise kohta eri ajahetkedel, mis põhinevad Lescol XLi registreerimisprogrammi raames teostatud tõhususe koondanalüüsil, toetavad järgmist soovitusi:

„Maksimaalne lipiidide sisalduse vähenemine teatud annustega avaldub nelja nädala jooksul. Ravimi annuseid tuleks kohandada neljanädalaste või pikemate perioodide järel.”

Kliinilised eriolukorrad

Lapsed ja noorukid

Pediaatrilisi andmeid kajastavad väikesed muudatused tööjaotusprojekti sõnastuses ja need loeti vastuvõetavaks.

Inimravimite komitee nõustus järgmise sõnastusega:

„Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Enne ravi alustamist Lescoli või Lescol XLiga heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga vähemalt 9-aastastel lastel ja noorukitel tuleb patsiendile määrata standardne kolesterooli vähendav dieet, mida tuleb ravi ajal jätkata.

Soovitav algannus on üks 20 mg Lescoli kapsel. Ravimi annuseid tuleks kohandada kuuenädalaste perioodide järel. Annused on individuaalsed ja sõltuvad LDL-kolesterooli algkontsentratsioonist ja ravi soovituslikust eesmärgist. Maksimaalne ööpäevane manustatav annus on 80 mg, võetuna kas Lescol 40 mg kapslitena kaks korda ööpäevas või Lescol 80 mg tabletina üks kord ööpäevas.

Fluvastatiini kasutamist koos nikotiinhappe, kolestüramiini või fibraatidega ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Lescolit ja Lescol XLi on uuritud ainult heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 9-aastastel ja vanematel lastel.”

Eakad patsiendid

Annustamissoovitused eakatele patsientidele on liikmesriikides ühesugused ning neis märgitakse, et annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkus

Märge, et Lescol ja Lescol XL on ägeda maksahaiguse või ebaselge seerumi transaminaaside aktiivsuse püsiva suurenemise korral vastunäidustatud, on lisatud käesolevasse lõiku 4.2 ning lõikudesse 4.3, 4.4 ja 5.2.

Neerupuudulikkus

Müügiloo hoidja esitatud Lescoli kliiniliste uuringute koondandmebaasi analüüsid ja ALERT-uuringu tulemused andsid lisaandmeid fluvastatiini 40–80 mg annuste tõhususe ja ohutuse kohta neerupuudulikkusega patsientidel. Sellele vaatamata ei ole ikka veel võimalik teha lõplikke järeldusi selle kohta, kas üle 40 mg annuste kasutamisel raske neerupuudulikkuse korral on kasulikkus suurem

kui kaasnevad riskid, sest Lescoli 40 mg ja 80 mg ööpäevaste annuste ja kontsentratsiooni otsest suhet ei olnud võimalik võrrelda ja raske neerupuudulikkusega patsientide arv uuritud populatsioonis oli väike. Sellegipoolest näitavad kättesaadavad andmed, et tõsiseid ohutusprobleeme Lescol platseeboga võrreldes ühegi neerupuudulikkuse raskusastme korral ei põhjusta. Seega puudub selge põhjus lugeda üle 40 mg annuseid raske neerupuudulikkuse korral vastunäidustatuks, kuid niisuguste kõrgete annuste manustamist tuleks alustada ettevaatlikult.

Nõustuti järgmise inimravimite komitee soovitusel põhjal väljapakutud sõnastusega:

„Neerupuudulikkus

Lescol ja Lescol XL metaboliseerub maksas ja vaid alla 6% manustatud annusest eritub uriiniga. Fluvastatiini farmakokineetika ei muutu kerge kuni raske neerupuudulikkuse korral. Seetõttu ei ole nendel patsientidel vaja annust muuta, kuid piiratud kogemuste tõttu üle 40 mg ööpäevaste annustega raske neerupuudulikkuse korral (CrCL <0,5 ml/sek või 30 ml/min) tuleks nende annuste manustamist alustada ettevaatlikult.

4.3 – Vastunäidustused

Kõikides Euroopa Liidu liikmesriikides valitseb kooskõla selle suhtes, et Lescol ja Lescol XL on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus fluvastatiini või preparaadi muude koostisainete suhtes, ja patsientidele, kellel on äge maksahaigus või ebaselge seerumi transaminaaside aktiivsuse püsiv suurenemine. Arvestades statiinide klassi kuuluvate ühendite võimalikku teratogeensust, ei peeta statiinide, sh fluvastatiini kasulikkust raseduse korral sellega kaasnevatest riskidest suuremaks, ning ravimi vastunäidustus rasedatele loetakse õigustatuks.

4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Inimravimite komitee pidas mõistlikuks jätta alles soovitus maksafunktsiooni analüüsimiseks, mida on kliinilises praktikas viimaste aastakümnete jooksul rakendatud, hoolimata sellest, et paljud eksperdid on hiljuti soovitanud transaminaaside rutiinsest jälgimisest loobuda.

Väljapakutud tekst skeletilihaseid käsitlevate soovitude kohta kajastab sõnastust, mida suuremas osas Euroopa Liidu liikmesriikides praegu kasutatakse ja on kooskõlas mitme avaldatud soovitusel skeletilihastega seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta. Väide, et turustamisjärgsel on fluvastatiini koosmanustamisel tsüklosporiiniga registreeritud üksikuid müopaatiajuhtumeid ning väide fluvastatiini ja kolhitsiinide samaaegse manustamise kohta on lisatud müügiloa hoidja ettepanekusse ja inimravimite komitee on need heaks kiitnud. Südamesiirdamisejärgsetele tüsistustele ja tsüklosporiinile viitamise puhul loetakse immunosuppressiivsete ravimite kohta käivat üldist väidet piisavaks.

Vastavalt ravimiohutuse järelevalve töörühma aruandele HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kohta on ka seda lõiku uuendatud ja lisatud interstitsiaalne kopsuhaigus. Inimravimite komitee nõustus laste kohta tehtud sõnastuse ettepanekuga, mis kooskõlastati Euroopa Liidu tööjaotusprojekti raames.

Lescoli kasutamise kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel ei ole kliinilisi andmeid ja sellekohane lause on käesolevasse lõiku lisatud.

4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimetest toiduga esineb ainult koostoime greibimahlaga.

4.6 – Rasedus ja imetamine

Müügiloa hoidja nõustus, et vastunäidustus on meditsiiniliselt põhjendatud, sest statiinide korral ei saa loote (või rinnaga toidetava imiku) kahjustusi välistada. Lisatud on soovitus, et fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja rasestumisel tuleb naistel ravi Lescoli ja Lescol XLiga katkestada.

Enamikus Euroopa Liidu liikmesriikides on Lescol ja Lescol XL imetavatele naistele vastunäidustatud ja müügiloa hoidja on lisanud sellekohase lause.

4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Lisatud on lause selle kohta, et toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid teostatud.

4.8 – Kõrvaltoimed

Praegune kõrvaltoimete loetelu on Euroopa Liidu liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõttes ühesugune, välja arvatud hiljuti lisatud anafülaktilise reaktsiooni korral. Samuti on inimravimite komitee ravimiohutuse järelevalve töörühma aruande põhjal HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kohta uuendatud tootekirjeldust ja lisatud järgmised kõrvaltoimed, mida on teatavate statiinide manustamisel täheldatud: unehäired, sh unetus ja õudusunenäod, mälukaotus, seksuaalhäired, depressioon, interstitsiaalse kopsuhaiguse erijuhud, eelkõige pikaajalise ravi korral. Müügiloa hoidja on lisanud lause ka Euroopa Liidu tööjaotusprojektist.

4.9 – Üleannustamine

Üldist soovitus maksatalitluse ja kreatiniinkinaasi sisalduse jälgimiseks loeti mõistlikuks lähenemisviisiks, arvestades, et statiinide üleannustamise korral võib üldjuhul eeldada maksa- ja lihaskahjustuste teket. Üldine soovitus teatavate meetmete rakendamise kohta sisaldab viidet vajaduse korral teostatavale gastrointestinaalsele puhastusele.

5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Düslipideemia kliiniliste andmete esitamise ebaühtluse tõttu eri liikmesriikides pakuti välja kokkuvõtlik käsitlus, mis hõlmas platseebokontrolliga uuringutest pärinevaid koondandmeid Lescol IRI kohta ja Lescol XLi arendusprogrammi andmeid. Mõlema programmi 24nädalase ravi tulemused on esitatud ühe tabelina, mida on lühidalt käsitletud ka tekstis, et muuta teave selgemaks ja hõlpsalt jälgitavaks.

Müügiloa hoidja esitas lipoproteiini- ja koronaarateroskleroosi uuringust (LCAS) pärinevate andmete kokkuvõtte, lisades väite, et angiograafiliste leidude olulisus on teadmata.

Lescoli interventsiooni ennetamise uuringust (LIPS) pärinevate andmete kokkuvõtte, mida sisaldavad praegu enamiku liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtted, osutus kõige kokkuvõtlikumaks ja müügiloa hoidja pakkus selle ka seetõttu välja. Lisati teave selle kohta, et uuring teostati perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud patsientidel.

Väikeste redaktsiooniliste muudatustega on lisatud on ka Euroopa Liidu tööjaotusprojektist pärinev pediatriline teave.

5.2 – Farmakokineetilised omadused

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja väljapakutud sõnastusega.

5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Menetluse käigus paluti müügiloa hoidjal esitada see lõik kokkuvõtlikult, kirjeldades prekliiniliste uuringute tulemusi lühidalt ja kvalitatiivsete väidetega vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile. Müügiloa hoidja muutis ettepanekut ja inimravimite komitee luges selle vastuvõetavaks.

„Tavauuringud, sh ohutusfarmakoloogia, genotoksilisuse, korduva manustamise toksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktiivtoksisilise uuringud, ei näidanud patsiendile muid ohte kui farmakoloogilisest toimemehhanismist tulenevad eeldatavad ohud. Toksisilise uuringutes tehti kindlaks hulk muutusi, mis on HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul tavalised. Kliiniliste vaatluste põhjal on juba soovitatud maksafunktsiooni analüüsides tegemist (vt lõik 4.4). Loomkatsetes täheldatud suurem toksilisus kas ei olnud inimestel kasutamise seisukohast oluline või esines sellistel kokkupuutetasemetel, mis olid inimestel kasutatavatest maksimaalsetest kogustest nii palju suuremad, et see ei olnud kliinilise kasutuse seisukohast asjakohane. Vaatamata teoreetilistele kaalutlustele seoses kolesterooli rolliga embrüo arengus, ei täheldatud loomkatsetes fluvastatiini embrüotoksilisust ega teratogeenset toimet.”

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Võttes arvesse, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine,
- müügiloo hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Lescoli ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

Inimravimite komitee otsustas, et toetab müügiloo hoidja esitatud kättesaadavate andmete põhjal järgmisi näidustusi:

- „Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi täiendavalt dieedile, kui dieedi muutused ja teised mitte-farmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.”
- „Raskete südamenähtude sekundaarne ennetamine perkutaanse koronaarse interventsiooni läbinud südame isheemiatõvega täiskasvanutel (vt lõik 5.1).”

Inimravimite komitee on arvamisel, et müügiloo hoidja esitatud andmed näidustuse „*Lescol ja Lescol XL on näidustatud koronaarateroskleroosi progresseerumise aeglustamiseks primaarse hüperkolesteroleemia ja südame isheemiatõvega täiskasvanutel*” toetamiseks ei olnud kliiniliselt põhjendatud ja seetõttu ei olnud võimalik teha kindlaks positiivset kasulikkuse ja kaasnevate riskide suhet.

Euroopa Liidu tööjaotusprojekti raames toimunud pediatriliste andmete hindamise käigus pediatrilist näidustust heaks ei kiidetud. Et käesoleva ühtlustamismenetluse raames uusi andmeid ei esitatud, kinnitas inimravimite komitee oma arvamust, et pediatrilist näidustust ei saa käesoleva artikli 30 kohase ühtlustamismenetluse käigus heaks kiita. Lõikudesse, mille osas jõuti Euroopa Liidu tööjaotusmenetluse käigus kokkuleppele (lõigud 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2), lisati laste kohta sobiv sõnastus.

Et kättesaadavad andmed näitavad, et tõsiseid ohutusprobleeme Lescol võrreldes platseeboga ühegi neerupuudulikkuse raskusastme korral ei põhjusta, nõustus inimravimite komitee, et raske neerupuudulikkuse korral ei ole üle 40 mg annused vastunäidustatud, kuid kõrgete annuste manustamist tuleb alustada ettevaatlikult. Lõigu 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed” müügiloo hoidja ettepanekut oli muudetud ja inimravimite komitee luges seda vastuvõetavaks.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 20 mg kõvakapslid

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 40 mg kõvakapslid

Lescol XL ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: fluvastatiin (fluvastatiinnaatriumina)

Lescol kapsel sisaldab 21,06 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 20 mg fluvastatiinile või 42,12 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 40 mg fluvastatiinile.

Lescol XL toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 84,24 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 80 mg fluvastatiinile.

Abiained:

[Täidetakse riiklikult]

3. RAVIMVORM

Kõvakapslid

Kõvakapslid

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Düslipeemia

Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipeemia ravi täiskasvanutele täiendavalt dieedile, kui dieet ja teised mitte-farmakoloogilised meetmed (nt keheline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Sekundaarne preventatsioon südame isheemiatõve korral

Raskete kardiaalsete tüsistuste sekundaarseks preventsooniks täiskasvanud patsientidel pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Düslipeemia

Enne ravi alustamist Lescol/Lescol XL'iga tuleb kohaldada standardne kolesterooli taset alandav dieet, mida tuleb ravi ajal jätkata.

Alg- ja säilitusannused tuleb määrata individuaalselt vastavalt LDL-kolesterooli algväärtustele ja ravieesmärgile.

Soovitatav annusevahemik on 20...80 mg. Patsientidel, kes vajavad LDL-kolesterooli taseme langetamist sihtväärtuseni < 25%, võib kasutada algannust 20 mg ühe kapslina öhtul. Patsientidele, kes vajavad LDL-kolesterooli taseme langetamist sihtväärtuseni ≥ 25%, on soovitatav algannus 40 mg ühe kapslina öhtul. Annust võib tõsta kuni 80 mg'ni ööpäevas, mis manustatakse ühe annusena (üks

Lescol XL tablett) mis tahes ajal päeva jooksul 40 mg kapslina kaks korda ööpäevas (üks hommikul ja üks õhtul).

Maksimaalne lipiidide sisalduse vähenemine antud annustega avaldub 4 nädala jooksul. Ravimi annuseid tuleb kohaldada 4-nädalaste või pikemate perioodide järel.

Sekundaarne preventatsioon koronaartõve korral

Koronaartõvega patsientidele pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni on sobiv ööpäevane annus 80 mg.

Lescol on efektiivne monoteerapiana. Kui Lescol'i kombineeritakse kolestüramiini või teiste sapphapete sekvestrantidega, tuleks ravimi sekvestrandiga seondumisest tingitud märkimisväärse koostoime vältimiseks manustada fluvastatiini vähemalt 4 tundi pärast sekvestranti. Kui on vajalik fibraadi või niatsiini samaaegne manustamine, tuleb hoolega hinnata kaasuvast ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske (kasutamine koos fibraadi või niatsiiniga vt lõik 4.5).

Pediaatriline populatsioon

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Enne ravi alustamist Lescol/Lescol XL'iga heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 9-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel, tuleb patsiendil kohaldada standardne kolesterooli taset alandav dieet, mida tuleb ravi jätkata.

Soovitav algannus on üks 20 mg Lescol'i kapsel. Ravimi annuseid kuni maksimaalse ööpäevase annuseni tuleb kohaldada 6-nädalaste perioodide järel. Annused tuleb määrata individuaalselt, vastavalt LDL-kolesterooli algtasemele ja ravi soovituslikule eesmärgile. Maksimaalne ööpäevane annus on 80 mg, mis manustatakse Lescol 40 mg kapslitena kaks korda päevas või ühe Lescol 80 mg tabletina üks kord päevas.

Fluvastatiini kasutamist koos nikotiinhappe, kolestüramiini või fibraatidega ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Lescol'i/Lescol XL'i kasutamist on uuritud ainult 9-aastastel ja vanematel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel.

Neerupuudulikkus

Lescol/Lescol XL metaboliseerub maksas ja vaid alla 6% manustatud annusest eritub uriiniga. Fluvastatiini farmakokineetika ei muutu kerge kuni raske neerupuudulikkuse korral, mistõttu nendel patsientidel ei ole vaja annust muuta, sellegipoolest, tuleb suhtuda annustesse > 40 mg/ööpäevas raske neerupuudulikkuse korral (CrCL <0,5 ml/s või 30 ml/min) piiratud andmete tõttu ettevaatusega.

Maksapuudulikkus

Lescol/Lescol XL on vastunäidustatud ägeda maksahaiguse või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiva suurenemise korral (vt lõik 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid

Nendel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Manustamisviis

Lescol kapsleid ja Lescol XL tablette võib võtta koos toiduga või ilma ning need tuleb neelata tervelt koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Lescol/Lescol XL on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus fluvastatiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;

- patsientidele, kellel esineb äge maksahaigus või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge püsiv suurenemine (vt lõik 4.2, 4.4 ja 4.8);
- raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

Nagu kõigi lipiidide taset alandavate ravimite puhul, on enne ravi algust, 12. nädalal pärast ravi alustamist või annuse suurendamist ja perioodiliselt ravi käigus kõikidel patsientidel soovitatav teha maksafunktsiooni testid. Juhul, kui aspartaadi aminotransferaasi võialaniini aminotransferaasi aktiivsus ületab püsivalt 3 korda normi ülemise piiri, tuleb ravi lõpetada. Väga harvadel juhtudel on tekkinud ravimist põhjustatud hepatiit, mis möödus pärast ravi lõpetamist.

Ettevaatlik tuleb olla Lescol/Lescol XL'i manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis maksahaigus või alkoholi liigtarvitamine.

Skeletilihased

Fluvastatiini kasutamisel on harva registreeritud müopaatiat. Müosiiti ja rabdomüolüüsi on registreeritud väga harva. Müopaatiat, müosiiti või rabdomüolüüsi tuleb kahtlustada patsientidel, kellel esineb seletamatu difuusne lihasvalu, lihaste suurenenud tundlikkus või lihasnõrkus ja/või seerumi kreatiniinkinaasi (CK) aktiivsuse märkimisväärne suurenemine. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teataksid kohe seletamatust lihasvalust, lihaste suurenenud tundlikkusest või lihasnõrkusest, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne ja palavik.

Kreatiinkinaasi määramine

Hetkel ei ole tõestatud, et statiinravi saavatel asümptomaatilistel patsientidel oleks vajalik rutiinselt määrata plasma üldist CKd või teisi lihaskahjustuse markereid. Kui peetakse vajalikuks CK määramist, siis tuleb välistada pingutust nõudva füüsilise aktiivsuse esinemine enne mõõtmist või muud tõenäolised CK tõusu põhjustavad asjaolud, mis võiksid tingida tulemuste väärtõlgendamise.

Enne ravi

Nagu teistegi statiinide puhul peab ravisse fluvastatiiniga suhtuma ettevaatusega, kui tegemist on rabdomüolüüsile ja selle tüsistustele disponeeritud patsientidega. CK määramine on enne ravi ordineerimist vajalik järgmistel juhtudel:

- neerupuudulikkus,
- hüpotüreooos,
- anamneesis või perekonnaanamneesis pärilike lihashaiguste esinemine,
- anamneesis lihaskahjustus statiin- või fibraatravi foonil,
- alkoholi liigtarvitamine,
- eakad (vanemad kui 70 a), kuna võivad esineda teised rabdomüolüüsi soodustavad tegurid.

Nendel juhtudel tuleb arvestada kasu/kahju suhet ning soovitatav on patsiente regulaarselt jälgida. Kui CK tase on märkimisväärselt tõusnud (üle 5 korra normi ülemisest piirist), tuleb tulemuse kinnitamiseks teha 5.–7. päeval kordusanalüüsid. Kui tase on endiselt kõrge (üle 5 korra normi ülemisest piirist), ei ole soovitatav raviga alustada.

Ravi foonil

CK taseme määramine on vajalik, kui fluvastatiinravi käigus ilmnevad lihasvalu, lihasnõrkus või krambid. Ravi tuleb katkestada, kui CK väärtus on märkimisväärselt tõusnud (üle 5 korra normi ülemisest piirist).

Ravi katkestamine võib osutuda vajalikuks, kui mõõdukalt tõusnud CK taseme juures (kuni 5 korda normi ülemisest piirist) esinevad tõsised lihassümptomid, mis segavad igapäevast elu.

Kui sümptomid taanduvad ning CK tase normaliseerub, võib ravi fluvastatiini või mõne teise statiiniga uuesti alustada madalaima annusega ja pideva järelvalve all.

Suurem müopaatia oht on registreeritud patsientidel, kes võtavad immuunsupressiivseid ravimeid (sh tsüklosporiini), fibraate, nikotiinhapet või erütromütsiini koos teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Turustamisjärgselt on teatatud üksikutest müopaatia juhtudest fluvastatiini ja tsüklosporiini ning fluvastatiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel. Sellist kaasuvat ravi saavatel patsientidel tuleb Lescol/Lescol XL'i kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid (vt lõik 4.8). Ilmneda võib hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise tervisliku seisundi halvenemine (väsimus, kaalulangus ja palavik). Kui esineb kahtlus, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb ravi statiiniga lõpetada.

Pediaatriline populatsioon

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

< 18aastastel patsientidel ei ole efektiivsust ja ohutust uuritud pikema kui 2aastase raviperioodi jooksul. Puuduvad andmed füüsilise, vaimse ja seksuaalse arengu kohta pikemaajalise ravi korral. Lapseeas rakendatud Lescol/Lescol XL-ravi pikaajalist toimet haigestumuse ja suremuse vähendamisel täiskasvanueas ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Fluvastatiini on uuritud ainult 9aastastel ja vanematel perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (vt lõik 5.1). Kuna kogemus puberteedieelsetel lastel on väga vähene, tuleb selle grupi patsientidel enne ravi alustamist hoolikalt hinnata võimalike riskide ja kasu suhet.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Fluvastatiini kasutamise kohta patsientidel, kellel esineb väga harv seisund, homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, andmed puuduvad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fibraadid ja niatsiin

Besafibraadi, gemfibrosiili, tsiprofibraadi või niatsiini (nikotiinhape) manustamine koos fluvastatiiniga ei avalda kliiniliselt olulist toimet fluvastatiini ega teiste lipiiditaset alandavate ravimite biosaadavusele. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid koos mõne nimetatud molekuliga saanud patsientidel on täheldatud suurenenud müopaatia ja/või rabdomüolüüsi riski, tuleb hoolega kaaluda samaaegset ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske ning kasutada selliseid kombinatsioone väga ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Kolhitsiin

Kolhitsiini samaaegsel manustamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud müotoksilisust, kaasa arvatud lihasvalu ja -nõrkust ning rabdomüolüüsi. Hoolega tuleb kaaluda samaaegset ravist saadavat kasu ja sellega seotud riske ning kasutada selliseid kombinatsioone ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Neerusiirdamise patsientidega läbi viidud uuringud näitavad, et stabiilses annuses tsüklosporiini saavatel patsientidel ei suurene kliiniliselt olulisel määral fluvastatiini (kuni 40 mg ööpäevas) biosaadavus. Ühe teise uuringu tulemuste põhjal, kus Lescol XL'i tablette (80 mg fluvastatiini) manustati stabiilset tsüklosporiinravi saavatele neerusiirdamise patsientidele, suurenesid fluvastatiini ekspositsioon (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) kaks korda võrreldes tervetelt isikutel varem saadud andmetega. Kuigi fluvastatiini kontsentratsiooni suurenemine ei olnud kliiniliselt oluline, tuleb seda kombinatsiooni kasutada ettevaatusega. Koos tsüklosporiiniga kasutamisel peab fluvastatiini alg- ja säilitusannus olema nii väike kui võimalik.

Lescol kapslid (40 mg fluvastatiini) ja Lescol XL tabletid (80 mg fluvastatiini) ei mõjuta samaaegsel manustamisel tsüklosporiini biosaadavust.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud fluvastatiini ja varfariini (üksikannus) kooskasutamine varfariini sisaldust plasmas ja protrombiini aega, võrreldes ainult varfariini kasutamisega.

Siiski on väga harva teatatud üksikutest verejooksudest ja/või protrombiini aja suurenemisest patsientidel, kellele manustati fluvastatiini samaaegselt varfariini või teiste kumariini derivaatidega. Varfariini või teisi kumariini derivaate võtvatel patsientidel on soovitatav fluvastatiin-ravi alustamisel, lõpetamisel või annuse muutmisel jälgida protrombiini aega.

Rifampitsiin (rifampiin)

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, keda eelnevalt raviti rifampitsiiniga (rifampiiniga), vähenes fluvastatiini biosaadavus umbes 50%. Kuigi praegu puuduvad kliinilised tõestusmaterjalid selle kohta, et rifampitsiini samaaegne manustamine vähendab fluvastatiini lipiiditaset alandavat toimet, peaks fluvastatiini soovitud toime saavutamiseks pikaajalist rifampitsiin-ravi saavatel patsientidel (nt tuberkuloosi ravis) fluvastatiini annust muutma.

Suukaudsed diabeediravimid

Patsientidel, kes saavad suukaudseid sulfonüüluurea preparaate (glibenklamiid (gliburiid), tolbutamiid) insuliinsõltumatu (II tüüpi) diabeedi raviks, ei põhjusta fluvastatiini lisamine glükeemilise kontrolli kliiniliselt olulisi muutusi. Glibenklamiidiga ravitud II tüüpi diabeediga patsientidel (n=32) viis fluvastatiini manustamine (40 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul) glibenklamiidi keskmiste C_{max} , AUC ja $t_{1/2}$ väärtuste suurenemiseni vastavalt umbes 50%, 69% ja 121%. Glibenklamiidi (5...20 mg ööpäevas) toimet suurenesid fluvastatiini keskmised C_{max} ja AUC väärtused vastavalt 44% ja 51%. Selles uuringus ei muutunud glükoosi, insuliini ja C-peptiidi sisaldus. Kuid patsiente, kes saavad samaaegset ravi glibenklamiidi (gliburiidi) ja fluvastatiiniga, tuleb vastavalt jälgida, kui fluvastatiini annus ületab 80 mg ööpäevas.

Sapphapete sekvestrandid

Fluvastatiini tuleb manustada vähemalt 4 tundi pärast vaiku (nt kolestüramiini), et ära hoida oluline koostoime, mis on tingitud ravimi seondumisest vaiguga.

Flukonasool

Fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele, keda oli eelnevalt ravitud flukonasooliga (CYP2C9 inhibiitor), suurenesid fluvastatiini ekspositsioon ja maksimaalne kontsentratsioon umbes 84% ja 44%. Kuigi puudusid kliinilised tõendid fluvastatiini ohutusprofiili muutumise kohta patsientidel, keda raviti eelnevalt 4 päeva flukonasooliga, peab fluvastatiini manustamisel koos flukonasooliga olema ettevaatlik.

Histamiini H₂-retseptorite antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid

Fluvastatiini manustamisel koos tsimetidiini, ranitidiini või omeprasooliga suureneb fluvastatiini biosaadavus, millel ei ole siiski kliinilist tähtsust.

Fenütoiin

Fluvastatiini samaaegsel manustamisel on fenütoiini farmakokineetika muutuste üldine ulatus suhteliselt väike ning ei ole kliiniliselt oluline. Seega piisab fluvastatiini samaaegsel manustamisel fenütoiini plasmakontsentratsiooni rutiinsest jälgimisest.

Südame-veresoonkonna ravimid

Propranolooli, digoksiini, losartaani ja amlodipiini manustamisel koos fluvastatiiniga ei ilmne kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole fluvastatiini samaaegsel manustamisel nimetatud ravimitega jälgimine või annuse muutmise vajalik.

Itrakonasool ja erütromütsiin

Fluvastatiini samaaegne manustamine tugevate tsütokroom P450 (CYP) 3A4 isoensüümi inhibiitorite itrakonasooli ja erütromütsiiniga mõjutab fluvastatiini biosaadavust minimaalselt. Kuna see ensüüm osaleb fluvastatiini metabolismis vähesel määral, võib eeldada, et ka teised CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool ja tsüklosporiin) ei mõjuta tõenäoliselt fluvastatiini biosaadavust.

Greibimahl

Kuna fluvastatiinil ei ole koostoimeid teiste CYP3A4 substraatidega, ei ole oodata ka koostoimet greibimahlaga.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Fluvastatiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid pidurdavad kolesterooli ja tõenäoliselt ka teiste kolesteroolist tekkivate bioloogiliselt aktiivsete ainete sünteesi, võib nende kasutamine raseduse ajal kahjustada loodet. Seetõttu on Lescol/Lescol XL raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui patsient rasestub Lescol/Lescol XL'i võtmise ajal, tuleb ravi katkestada.

Imetamine

Prekliiniliste andmete põhjal on oodata fluvastatiini eritumist inimese rinnapiima. Fluvastatiini toime kohta vastsündinutele/imikutele on andmeid piiratud hulgal.

Lescol/Lescol XL on imetavatele emadele vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on keskmised seedetrakti sümptomid, unetus ja peavalu.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on toodud esinemissageduste kaupa alates kõige sagedamini esinevast, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), sh üksikjuhtumid. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga harv:	trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Väga harv:	anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	unetus
Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu
Väga harv:	paresteesia, düsesteesia, hüpesteesia, mis on seotud ka kaasuva hüperlipideemiaga
Vaskulaarsed häired	
Väga harv:	vaskuliit
Seedetrakti häired	

Sage:	düspepsia, kõhuvalu, iiveldus
Väga harv:	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv:	hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu lööve, urtikaaria
Väga harv:	teised nahareaktsioonid (nt ekseem, dermatiit, bulloosne eksanteem), näoturse, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Harv:	müalgia, lihasnõrkus, müopaatia
Väga harv:	rabdomüolüüs, müosiit, <i>lupus erythematosus</i> ’e sarnased reaktsioonid

Mõnede statiinide puhul on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Unehäired, sealhulgas unetus ja hirmuunenäod
- Mälukaotus
- Seksuaalfunktsiooni häired
- Depressioon
- Erandjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi puhul (vt lõik 4.4)

Pediaatriline populatsioon

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

9...17-aastaselt heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 114 lapsel ja noorukil läbi viidud kahes avatud, kontrollgrupita uuringus oli fluvastatiini ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Kummaski uuringus ei täheldatud mõju kasvule ja seksuaalsele arengule. Siiski ei olnud need uuringud piisava võimsusega avastamiseks ravi mistahes mõju nendele näitajatele.

Laboratoorsed näitajad

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja teiste lipiiditaset alandavate ravimite kasutamisel on täheldatud maksafunktsiooni biokeemiliste näitajate muutusi. Kontrollitud kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal suurenesalaniini või aspartaadi aminotransferaasi tase rohkem kui 3 korda normi ülemisest piirist 0,2% patsientidest, kes võtsid Lescol 20 mg kapsleid ööpäevas, 1,5%–1,8% patsientidest, kes võtsid Lescol 40 mg kapsleid ööpäevas, 1,9% patsientidest, kes võtsid Lescol XL 80 mg tablette ööpäevas ja 2,7%–4,9% patsientidest, kes võtsid Lescol 40 mg kaks korda ööpäevas. Enamus patsientidest, kellel esinesid nende biokeemiliste näitajate muutused, olid asümptomaatilised. Märkimisväärne CK taseme tõus (rohkem kui 5 korda normi ülemisest piirist) esines väga väikesel osal patsientidest (0,3–1,0%).

4.9 Üleannustamine

Senised kogemused fluvastatiini üleannustamise osas on piiratud. Lescol/Lescol XL’i üleannustamise puhul puudub spetsiaalne ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vastavalt vajadusele rakendada toetavat ravi. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja seerumi CK taset.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: C10A A04

Fluvastatiin on täissünteesiline kolesteroolitaset alandav aine, mis inhibeerib konkureerivalt HMGCoA reduktaasi, muutes HMG-CoA mevalonaadiks – steroidide, sh kolesterooli, eelproduktiks. Fluvastatiini põhitoime avaldub maksas ja on koostiselt peamiselt ratsemaat, mis koosneb kahest erütroenantiomeerist, millest üks on farmakoloogiliselt aktiivne. Kolesterooli biosünteesi

inhibeerimine vähendab kolesteroolisisaldust maksarakkudes, mis stimuleerib LDL-retseptorite sünteesi ja seega suurendab LDL-osakeste sidumist. Lõpptulemuseks on plasma kolesteroolitaseme alanemine.

Lescol/Lescol XL vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia korral.

Ila või Iib tüüpi hüperlipoproteineemiaga patsientidel teostatud 12 platseebokontrolliga uuringus manustati vähemalt 6 nädala vältel 1621 patsiendile ainult Lescol'i kas 20 mg, 40 mg või 80 mg (40 mg kaks korda ööpäevas) ööpäevas. 24-nädalase ravi jooksul vähendasid 20 mg, 40 mg ja 80 mg ööpäevas annusest sõltuvalt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apo-B ja triglütseriidide taset ning suurendasid HDL-kolesterooli taset (vt tabel 2).

Kolmes ravimiuuringus manustati 24nädalase aktiivse ravina Lescol XL'i üle 800 patsiendile ja võrreldi üks või kaks korda ööpäevas manustatud Lescol 40 mg. Lescol XL, manustatuna 80 mg annusena üks kord ööpäevas, vähendas märkimisväärselt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide ja apo-B taset (vt tabel 2).

Ravivastus on hästituvastatav kahe nädala möödudes ja maksimaalne ravivastus tekib nelja nädalaga. Pärast neljanädalast ravi oli LDL-kolesterooli tase vähenenud keskmiselt 38% ja 24 nädala möödudes (ravi lõpus) oli LDL-kolesterooli tase vähenenud keskmiselt 35%. Täheldati ka märkimisväärselt HDL-kolesterooli taseme tõusu.

Tabel 2 Keskmine muutus %-des lipiidide taseme näitajates võrreldes algväärtusega pärast 24nädalast ravi
Platseebokontrolliga uuringud (Lescol) ja aktiivse kontrolliga uuringud (Lescol XL)

Annus	Üldkolesterool		Triglütseriid		LDL-kolesterool		Apo-B		HDL-kolesterool	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Kõik patsiendid										
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 kaks korda ööpäevas 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
Triglütseriidide algfase ≥ 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 kaks korda ööpäevas 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 Andmed Lescol'i kohta pärinevad 12 platseebokontrolliga uuringust

² Andmed Lescol XL 80 mg tablettide kohta pärinevad kolmest 24nädalasest kontrollitud uuringust

Lipoproteiini- ja koronaarateroskleroosi uuringus (LCAS) hinnati fluvastatiini toimet koronaarateroskleroosile kvantitatiivse koronaarangiograafia läbiviimisega 35–75aastastel mõlemast soost südame isheemiatõvega patsientidel, kelle LDL-kolesterooli algväärtus oli 3,0–4,9 mmol/l (115–190 mg/dl). Selles randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud uuringus said 429 patsienti kas 40 mg fluvastatiini ööpäevas või platseebot. Kvantitatiivne koronaarangiogramm tehti uuringusse lülitumisel ja pärast 2,5-aastast ravi ja need olid hinnatavad 340 patsiendil 429st. Fluvastatiin-ravi aeglustas koronaararterite ateroskleroosi progresseerumist 0,072 mm (95% usaldatavus vahemikus –0,122 kuni –0,022 mm) võrra 2,5 aasta jooksul väljendatuna arteri valendiku minimaalse läbimõõdu muutusena

(fluvastatiin $-0,028$ mm vs platseebo $-0,100$ mm). Ei ole demonstreeritud otsest korrelatsiooni angiograafiliste leidude ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski vahel.

Lescol'i interventsiooni preventsiiooni uuringus (LIPS) hinnati fluvastatiini mõju raskete kardiaalsete tüsistuste (st kardialse surma, mittefataalse müokardiinfarkti ja koronaarse revaskulariseerimise) ennetamisel südame isheemiatõvega patsientidel pärast esimest edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Uuringus osalesid mõlemast soost 18–80aastased patsiendid, kelle üldkolesterooli väärtused olid $3,5\text{--}7,0$ mmol/L ($135\text{--}270$ mg/dl).

Selles randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus vähendas 4 aasta vältel annuses 80 mg üks kord ööpäevas manustatud fluvastatiin ($n = 844$) võrrelduna platseeboga ($n = 833$) esimese raske kardialse tüsistuse tekkeriski 22% võrra ($p=0,013$). Esmane tulemusnäitaja (tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused) ilmnis 21,4% fluvastatiini ja 26,7% platseebot saanud patsientidest (absoluutse riski erinevus: 5,2%; 95% CI: 1,1...9,3). Tulemused ilmnisid eriti ilmekalt diabeetikutel ning mitme pärgarteri kahjustusega patsientidel. Ravi fluvastatiiniga vähendas kardialse surma ja müokardiinfarkti riski 31% võrra ($p=0,065$).

Pediaatriline populatsioon

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Lescol'i ja Lescol XL'i ohutust ja efektiivsust 9–16aastasel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel ja noorukil on hinnatud kahes avatud, kontrollgrupita, 2 aastat kestnud kliinilises uuringus. 114 patsiendile (66 poissi ja 48 tüdrukut) manustati fluvastatiini kas Lescol kapslitena (20 mg ööpäevas kuni 40 mg kaks korda ööpäevas) või Lescol 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena üks kord ööpäevas, tiitrides annust vastavalt LDC-kolesterooli tasemele.

Esimesse uuringusse kaasati 29 9–12aastast puberteedieelses eas poissi, kelle LDL-kolesterooli tase oli üle eale vastava 90. protsentiili ja üks vanematest primaarse hüperkolesteroleemiaga ning kellel oli kas perekondlikus anamneesis varane südame isheemiatõbi või kõõluse ksantoom. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 226 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemikus 137–354 mg/dl, mis vastab 3,6–9,2 mmol/l). Kõik patsiendid said esialgu Lescol 20 mg kapsleid üks kord ööpäevas, kusjuures annust suurendati iga 6 nädala tagant, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (40 mg kaks korda ööpäevas), saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust 96,7–123,7 mg/dl (2,5–3,2 mmol/l).

Teise uuringusse kaasati 85 10–16aastast mees- ja naispatsienti, kelle LDL-kolesterooli tase oli >190 mg/dl (vastab 4,9 mmol/l) või LDL-kolesterooli tase oli >160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja esines üks või enam südame isheemiatõve riskifaktorit või LDL-kolesterooli tase oli >160 mg/dl (vastab 4,1 mmol/l) ja esines LDL-retseptorite vähesus. LDL-kolesterooli keskmine algväärtus oli 225 mg/dl, mis vastab 5,8 mmol/l (vahemikus 148–343 mg/dl, mis vastab 3,8–8,9 mmol/l). Kõik patsiendid said esialgu Lescol 20 mg kapsleid üks kord ööpäevas, kusjuures annust suurendati iga 6 nädala tagant, esialgu 40 mg-ni ööpäevas, siis 80 mg-ni ööpäevas (Lescol 80 mg XL tablett), saavutamaks LDL-kolesterooli sihtväärtust <130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 patsienti olid puberteedi- või postpuberteedialised ($n=69$ kaasati tõhususe hindamiseks).

Esimeses uuringus (puberteedieelses eas poistel) vähendas Lescol annuses 20–80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 21% ja 27%. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 161 mg/dl, mis vastab 4,2 mmol/l (vahemikus 74–336 mg/dl, mis vastab 1,9–8,7 mmol/l). Teises uuringus (puberteedi- ja postpuberteedieas tüdrukutel ja poistel) vähendas Lescol annuses 20–80 mg ööpäevas üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset plasmas vastavalt 22% ja 28%. Keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus oli 159 mg/dl, mis vastab 4,1 mmol/l (vahemikus 90–295 mg/dl, mis vastab 2,3–7,6 mmol/l).

Enamikel patsientidest kummaski uuringus (83% esimeses uuringus ja 89% teises uuringus) tõsteti ööpäevane annus maksimaalse tasemeni, so 80 mg-ni. Uuringu lõpuks saavutas kummaski uuringus vastavalt 26% ja 30% patsientidest LDL-kolesterooli sihtväärtuse <130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lahuse suukaudsel manustamisel tühja kõhuga vabatahtlikele imendus fluvastatiin kiiresti ja täielikult (98%). Võrreldes kapslitega on fluvastatiini imendumine Lescol XL tablettide suukaudsel manustamisel umbes 60% aeglasem, samas püsib fluvastatiin organismis umbes 4 tundi kauem. Täis kõhuga on imendumine aeglasem.

Jaotumine

Fluvastatiin avaldab peamist toimet maksas, kus ta ka metaboliseerub. Absoluutne biosaadavus, mõõdetuna süsteemse kontsentratsiooni järgi veres, on 24%. Üldine jaotusruumala (V_z/f) on 330 liitrit. Üle 98% ringluses olevast fluvastatiinist seondub plasmavalkudega ning see seondumine ei sõltu fluvastatiini kontsentratsioonist ega ka varfariinist, salitsüülhapest ja gliburiidist.

Biotransformatsioon

Fluvastatiin metaboliseerub peamiselt maksas. Peamisteks veres tsirkuleerivateks komponentideks on fluvastatiin ja farmakoloogiliselt inaktiivne metaboliit – N-desisopropüülpropioonhape. Ravimi hüdroksüleeritud metaboliidid on farmakoloogiliselt aktiivsed, kuid need ei tsirkuleeri süsteemselt. Fluvastatiini biotransformatsioon toimub mitmete alternatiivsete tsütokroom P450 (CYP450) süsteemide vahendusel, mistõttu on fluvastatiini metabolism suhteliselt vähe mõjutatav CYP450 inhibeerimisest.

Fluvastatiin inhibeeris vaid nende ainete metabolismi, mida metaboliseerib CYP2C9. Seega on alus fluvastatiini konkureerivaks koostoimeks CYP2C9 substraatidega, nt diklofenaki, fenütoiini, tolbutamiidi ja varfariiniga, kuid kliinilised andmed näitavad, et see on vähetõenäoline.

Eliminatsioon

^3H -fluvastatiini manustamisel tervetele vabatahtlikele eritus radioaktiivne isotoop umbes 6% ulatuses uriiniga ja 93% ulatuses roojaga ning fluvastatiin moodustas vähem kui 2% eritunud radioaktiivse isotoobi üldhulgast. Fluvastatiini plasma kliirens (CL/f) on $1,8 \pm 0,8$ l/min. 80 mg manustamisel ööpäevas püsiv kontsentratsioon plasmas kumuleerumisele ei viita. Pärast 40 mg Lescol'i suukaudset manustamist on fluvastatiini lõplik poolväärtusaeg $2,3 \pm 0,9$ tundi.

Farmakokineetilised näitajad patsientidel

Fluvastatiini plasmakontsentratsioon ei sõltu üldpopulatsioonis vanusest ega soost. Ravile reageerisid siiski enam naised ja eakad. Kuna fluvastatiin elimineerub peamiselt sapiga ja metaboliseerub märkimisväärselt presüsteemselt, on maksapuudulikkusega patsientidel ravimi kumuleerumise oht (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid

Farmakokineetilised andmed lastel puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärased uuringud, sealhulgas farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kroonilise toksilisuse, kartsinogeensuse ja toksilisuse reproduktsiooni uuringud ei näidanud patsiendile muid riske, kui farmakoloogilisest toime mehhanismist tulenevaid. Erinevaid muutusi täheldati toksilisuse uuringutes, mis on omased HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Kliinilistele vaatlustele tuginedes on maksafunktsiooni testid soovitatavad (vt lõik 4.4). Edasine toksilisus, mida täheldati loomadel ei olnud kas kohane inimesel kasutamiseks või tõusis ekspositsiooni tase piisavalt, et ületata inimelele lubatav maksimaalne ekspositsiooni taseme ülempiir, mis viitab vähesele tähtsusele kliinilisel kasutamisel. Vaatamata teoreetilistele kaalutlusele kolesterooli rolli üle embrüo arengus, ei näidanud loomkatsed fluvastatiini poolt põhjustatud embrüotoksilisuse ega teratogeensuse võimalikkust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vt Lisa 1 -Täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 20 mg kõvakapslid

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 40 mg kõvakapslid

Lescol XL ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

[Vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

Fluvastatiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kapsel sisaldab 20 mg fluvastatiini.

Kapsel sisaldab 40 mg fluvastatiini.

Tablett sisaldab 80 mg fluvastatiini.

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

[Täidetakse riiklikult]

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[Vt Lisa I – Täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 20 mg kõvakapslid

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 40 mg kõvakapslid

Lescol XL ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Fluvastatiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vt Lisa 1 - Täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

[Täidetakse riiklikult]

4. PARTII NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 20 mg kõvakapslid
Lescol ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 40 mg kõvakapslid
Lescol XL ja sarnased nimetused (vaata lisa I), 80 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

[Vt Lisa 1 - Täidetakse riiklikult]

Fluvastatiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Lescol/Lescol XL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lescol/Lescol XL'i võtmist
3. Kuidas Lescol/Lescol XL'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lescol/Lescol XL'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON LESCOL/LESCOL XL JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Lescol/Lescol XL sisaldab toimeainet fluvastatiinnaatrium, mis kuulub statiinideks nimetatud ravimite rühma, mis on lipiididesisaldust langetavad ravimid: need langetavad rasvade (lipiidide) sisaldust teie veres. Neid kasutatakse patsientidel, kellel ei ole ainult dieedi ja kehalise koormusega saavutatud soovitud tulemust.

- Lescol/Lescol XL on ravim, mida kasutatakse **täiskasvanutel, kelle veres on kõrgenenud rasvade sisaldus**, eriti üldkolesterooli ja niinimetatud „halva“ ehk LDL-kolesterooli tase, mis on seotud suurenenud riskiga südamehaiguse ja insuldi tekkeks
 - täiskasvanud patsientidel, kelle veres on kõrge kolesteroolitase,
 - täiskasvanud patsientidel, kellel veres on kõrge nii kolesterooli- kui triglütseriidide (teist tüüpi vererasvad) tase.
- Arst võib teile määrata ravi Lescol'iga/Lescol XL'iga selleks, et ära hoida edasisi tõsiseid südamehaigusi (nt südamelihase infarkti) patsientidel, kellele on juba tehtud südame kateteriseerimine, mis on südame ja südame veresoonte uuring.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE LESCOL/LESCOL XL'I VÕTMIST

Järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Need võivad erineda selles infolehes nimetatutest.

Enne Lescol/Lescol XL'i võtmist lugege alljärgnevat.

Ärge võtke Lescol/Lescol XL'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) fluvastatiini või Lescol/Lescol XL'i mõne koostisosa suhtes, mis on loetletud infolehe alguses, lõigus 6.
- kui teil esineb praegu probleeme maksaga või on tekkinud ebaselge põhjusega püsivalt kõrgeenenud teatud maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsus.
- kui te olete rase või toidate last rinnaga (vt "Rasedus ja imetamine").

Kui see kehtib teie kohta, siis ärge Lescol'it/Lescol XL'i võtke ja pidage nõu oma arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Lescol/Lescol XL

- kui te olete varem põdenud maksahaigust. Maksafunktsiooni testid tehakse tavaliselt enne Lescol-/Lescol XL-ravi alustamist, annuse suurendamise järgselt ja erinevate intervallide järel ravi jooksul, et kontrollida teid kõrvaltoimete suhtes.
- kui teil on neeruhaigus.
- kui teil on kilpnäärmehaigus (hüpotüreoidism).
- kui teil või teie perekonnas on esinenud lihahaigusi.
- kui teil on esinenud lihastega seotud kõrvaltoimeid teiste lipiiditaset langetavate ravimite kasutamisel;
- kui tarbite regulaarselt suures koguses alkoholi.

Pidage enne Lescol'i/Lescol XL'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on raske hingamispuudulikkus

Kui mõni nimetatud juhtudest käib teie kohta, **rääkige sellest enne** Lescol/Lescol XL'i võtmist **arstiga**. Enne Lescol'i/Lescol XL'i määramist teeb arst vereanalüüsi.

Lescol/Lescol XL ja üle 70 aasta vansed inimesed

Kui olete vanem kui 70 aastat, peab arst kontrollima, kas teil esineb riskitegureid lihasehaiguste tekkimiseks. Te võite vajada täiendavat vereproovi võtmist.

Lescol/Lescol XL ja lapsed/noorukid

Lescol'it/Lescol XL'i ei ole uuritud ja see ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 9 aasta vanustel lastel. Informatsiooni annuste kohta lastel ja üle 9-aastastel noorukitel vt lõigust 3.

Puudub Lescol'i kasutamise kogemus kombinatsioonis nikotiinhappe, kolestüramiini või fibraatidega lastel ja noorukitel.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Lescol'it/Lescol XL'i võib võtta üksinda või koos teiste arsti poolt määratud lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Pärast sapphappeid siduva vaigu, näiteks kolestüramiini (mida kasutatakse eelkõige kõrge kolesteroolitaseme raviks) manustamist oodake vähemalt 4 tundi enne, kui võtate Lescol'it/Lescol XL'i.

Teavitage oma arsti või apteekrit järgmiste ravimite võtmisest:

- Tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks).
- Fibraadid (nt gemfibrosiil), nikotiinhape või sapphapete sekvestrandid (ravimid, mida kasutatakse halva kolesterooli taseme langetamiseks).
- Flukonasool (ravim, mida kasutatakse seennakkuste raviks).
- Rifampitsiin (antibiootikum).
- Fenütoiin (epilepsiaravim).
- Suukaudsed antikoagulandid nagu varfariin (verehüübimist takistavad ravimid).
- Glibenklamiid (diabeediravim).
- Kolhitsiin (podagra ravim).

Lescol'i/Lescol XL'i võtmine koos toidu ja joogiga
Lescol'it/Lescol XL'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Lescol'it/Lescol XL'i, kui olete rase või toidate last rinnaga, sest toimeaine võib kahjustada veel sündimata last ning ei ole teada, kas toimeaine eritub rinnapiima. Kui olete rase, pidage enne Lescol'i/Lescol XL'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Lescol'i/Lescol XL'i võtmise ajal peab pidevalt kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui rasestute selle ravimi kasutamise ajal, lõpetage Lescol'i/Lescol XL'i võtmine ja pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Andmed Lescol/Lescol XL'i toime kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele puuduvad.

Oluline teave mõningate Lescol/Lescol XL'i koostisainete suhtes

[Täidetakse riiklikult]

3. KUIDAS LESCOL/LESCOL XL'I VÕTTA

Järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Ärge ületage soovitatavat annust.

Arst soovitab teil järgida madala kolesteroolisisaldusega dieeti. Jätkake seda dieeti Lescol/Lescol XL'i võtmise ajal.

Kui palju Lescol'it/Lescol XL'i võtta

- Täiskasvanutele soovitatav annusevahemik on 20...80 mg päevas sõltuvalt sellest, milline kolesteroolitaseme langus on vaja saavutada. Arst võib teil annust muuta 4-nädalaste või pikemate intervallide tagant.
- Lastel (alates 9 eluaastast) on tavaline algannus 20 mg ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 80 mg. Arst võib teil annust muuta 6-kuuliste intervallide tagant.

Arst ütleb teile täpselt, mitu Lescol/Lescol XL'i kapslit või tabletti võtta.

Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst annust suurendada või vähendada.

Millal tuleb Lescol'it/Lescol XL'i võtta

Kui te võtate Lescol'i kaks korda ööpäevas, võtke üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul või enne kui m. agama minemist.

Kui võtate Lescol'it, manustage annus õhtul või enne magamaminekut.

Kui võtate Lescol XL'i tablette, võite annuse manustada ükskõik millisel kellaajal.

Lescol'it/Lescol XL'i võib võtta koos toiduga või ilma. Neelake tervelt koos klaasi veega.

Kui te võtate Lescol/Lescol XL'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtsite kogemata määratust rohkem Lescol/Lescol XL'i, informeerige sellest kohe oma arsti. Te võite vajada haiglaravi.

Kui te unustate Lescol/Lescol XL'i võtta

Võtke unustatud annus kohe, kui see teile meenub. Sellegi poolest, ärge võtke unustatud annust juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 4 tundi. Sel juhul võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust.

Kui te lõpetate Lescol/Lescol XL'i võtmise

Et säilitada ravist saadav kasu, ärge lõpetage Lescol'i/Lescol XL'i võtmist enne, kui arst seda teha soovitab. Te peate jätkama Lescol'i/Lescol XL'i võtmist vastavalt juhiste, et hoida „halva“

kolesterooli tase madal. Lescol/Lescol XL ei ravi teid terveks, kuid aitab haigust kontrolli all hoida. Edusammude jälgimiseks tuleb regulaarselt kontrollida kolesteroolitaset. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Lescol/Lescol XL põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage: tekib rohkem kui ühel kasutajal 10st

Sage: tekib 1...10 kasutajal 100st

Aeg-ajalt: tekib 1...10 kasutajal 1000st

Harv: tekib 1...10 kasutajal 10000st

Väga harv: tekib vähem kui ühel kasutajal 10000st

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Mõned järgmised harvad või väga harvad kõrvalnähud võivad osutuda tõsiseks: pöörduge otsekohe arsti poole

- Kui teil esineb seletamatu lihasvalu, lihaste suurenenud tundlikkus või lihasnõrkus. Need võivad olla varajased ägeda lihaste kõhetumise tunnused. Seda saab vältida, kui arst lõpetab teie ravi fluvastatiiniga esimesel võimalusel. Selliseid kõrvaltoimeid on esinenud ka teistel samasse ravimiklassi kuuluvatel ravimitel (statiinidel).
- Kui teil esineb ebatavaline väsimustunne või palavik, silmade ja naha kollasus, tume uriin (hepatiidi tunnused);
- Kui teil esinevad nahareaktsioonid, nagu nahalööve, nõgestõbi, punetus, sügelus; näo, silmalaugude ja huulte turse;
- Kui teil on nahaturse, hingamisraskused, pearinglus (raske allergilise reaktsiooni tunnused);
- Kui teil on normaalsest sagedasem verejooksude esinemine ja verevalumite tekkimine (vereliistakute arvu vähenemise tunnused);
- Kui teil on punased või lillad nahalaigud (veresoonte põletiku tunnused);
- Kui teil esineb laiguline lööve peamiselt näol, millega võib kaasneda väsimus, palavik, iiveldus, isutus (*lupus erythematosus*'e sarnase reaktsiooni tunnused);
- Kui teil on äge ülakõhu valu (pankreatiidi tunnused).

Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvalnähtudest, rääkige sellest kohe oma arstile.

Teised kõrvaltoimed: pidage nõu oma arstiga, kui need teile muret teevad

Sagedased:

unehäired, peavalu, ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, iiveldus.

Väga harvad

surin või tuimus kätes ja jalgades, tundlikkushäired või tundlikkuse vähenemine.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

- Unehäired, kaasa arvatud unetus ja hirmuunenäod
- Mälukaotus
- Seksuaalfunktsiooni häired
- Depressioon
- Hingamisprobleemid, kaasa arvatud püsiv kõha ja/või õhupuudus või palavik

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS LESCOL/LESCOL XL'I SÄILITADA

[Täidetase riiklikult]

Hoida Lescol/Lescol XL laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Lescol/Lescol XL'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja blistril peale [Täidetakse riiklikult].

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Lescol/Lescol XL sisaldab

- Toimeaine on fluvastatiinnaatrium.
Iga Lescol 20 mg kapsel sisaldab 21,06 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 20 mg fluvastatiini vabale happele.
Iga Lescol 40 mg kapsel sisaldab 42,12 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 40 mg fluvastatiini vabale happele.
Iga Lescol XL 80 mg tablett sisaldab 84,24 mg fluvastatiinnaatriumi, mis vastab 80 mg fluvastatiini vabale happele.
- Lescol 20 mg kapslite abiained on:
[Täidetase riiklikult]

Kuidas Lescol/Lescol XL välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloo hoidja ja tootja

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo kohaliku esindaja poole:

[Vt Lisa I - Täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloo Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

20 mg ja 40 mg kapslid

<u>Liikmesriik</u>	<u>Ravimpreparaat</u>
Austria, Belgia, Küpros, Tšehhi, Taani, Soome, Prantsusmaa, Kreeka, Island, Iirimaa, Itaalia, Malta, Norra, Holland, Poola, Portugal, Rumeenia, Slovakkia, Hispaania, Rootsi, Ühendkuningriik	Lescol
Saksamaa, Luksemburg	Locol
Austria	Fluvastatin Novartis
Prantsusmaa	Fractal
Saksamaa	Cranoc
Itaalia	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugal	Cardiol, Canef
Hispaania	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg kapslid

<u>Liikmesriik</u>	<u>Medicinal Product</u>
Bulgaaria, Eesti, Ungari, Sloveenia	Lescol

80 mg toimeainet prolongeeritult vavastavad tabletid

<u>Liikmesriik</u>	<u>Medicinal Product</u>
Eesti, Bulgaaria, Küpros, Tšehhi, Kreeka, Ungari, Iirimaa, Läti, Leedu, Malta, Holland, Poola, Portugal, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia, Ühendkuningriik	Lescol XL

Taani, Soome, Island, Norra, Rootsi	Lescol Depot
Austria, Saksamaa	Fluvastatin Novartis
Austria	Lescol MR
Belgia	Lescol Exel
Prantsusmaa	Lescol LP
Saksamaa, Luxemburg	Locol
Itaalia	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugal	Cardiol XL, Canef
Hispaania	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Infoleht on viimati koostõlastatud

[Täidetakse riiklikult]