

I. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK MEGNEVEZÉSEI, GYÓGYSZERFORMÁK,
HATÁSERŐSSÉGEK, AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI , KÉRVÉNYEZŐK, A FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgium	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgium	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	Novartis Pharma N.V.	Lescol Exel 80 mg prolonged-	80 mg	Retard tablettá	Szájon át történő

	Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgium	release tablet			alkalmazásra
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Németország	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Németország	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Ciprus	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Ciprus	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Ciprus	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Csehország	Lescol 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Csehország	Lescol 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Csehország	Lescol XL	80 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Lescol	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra

Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Lescol	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Lescol Depot	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finnország	Lescol 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finnország	Lescol XL	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnország	Lescol 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnország	Lescol 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnország	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Franciaország	LESCOL 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Franciaország	LESCOL 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra

Franciaország	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Franciaország	Fractal 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Franciaország	Fractal 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Franciaország	Lescol LP 80 mg	80 mg	Módosított hatóanyagleadású filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Franciaország	Fractal LP 80 mg	80 mg	Módosított hatóanyagleadású filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Retard tableta	Szájon át történő alkalmazásra

Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Németország	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Görögország	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Görögország	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Görögország	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Magyarország	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Magyarország	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő

	Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia				alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Olaszország	Lescol	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Olaszország	Lescol	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano	Lipaxan	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra

	Olaszország				
Olaszország	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Olaszország	Lipaxan	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Olaszország	Primesin	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Olaszország	Primesin	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Olaszország	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Olaszország	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Olaszország	Lescol 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Olaszország	Lipaxan 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Olaszország	Primesin 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Lescol XL 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

	Finnország				
Litvánia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finnország	Lescol XL	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Lescol	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Lescol	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Lescol XL	80 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS	LESCOL	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő

	Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvégia				alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvégia	LESCOL	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvégia	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Hollandia	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Hollandia	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Hollandia	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Németország	Lescol	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Lescol	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Lescol XL	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos	Lescol	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő

	Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugália				alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugália	Lescol	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugália	Cardiol 20	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugália	Cardiol 40	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugália	Canef	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugália	Canef	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8	Lescol XL	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

	Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugália				
Portugália	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugália	Cardiol XL	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugália	Canef 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Románia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	LESCOL 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Románia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	LESCOL 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Románia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	LESCOL XL	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Csehország	Lescol 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Csehország	Lescol 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

	13000 Prague 3 Csehország				
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Lescol 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Lescol 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Liposit 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Liposit 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Vaditon 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Vaditon 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507	Digaril 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra

	08029 Barcelona Spanyolország				
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanyolország	Digaril 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanyolország	Lymetel 20 mg	20 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spanyolország	Lymetel 40 mg	40 mg	Kemény kapszula	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spanyolország	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spanyolország	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

Spanyolország	Laboratorios Andr�maco, S.A. Doctor Zamenhof n� 36 28027 Madrid Spanyolország	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Retard tabletta	Sz�jon �t t�rt�n� alkalmaz�sra
Sv�dorsz�g	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Sv�dorsz�g	Lescol	20 mg	Kemény kapszula	Sz�jon �t t�rt�n� alkalmaz�sra
Sv�dorsz�g	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Svédország	Lescol	40 mg	Kemény kapszula	Szájon �t t�rt�n� alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 T�by Svédország	Lescol Depot	80 mg	Retard tabletta	Szájon �t t�rt�n� alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Kemény kapszula	Szájon �t t�rt�n� alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Kemény kapszula	Szájon �t t�rt�n� alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Retard tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKOLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A LESCOL ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A Lescol, egy teljesen szintetikus koleszterinszint-csökkentő szer, a HMG-CoA-reduktáz kompetitív inhibitora, amely a HMG-CoA mevalonáttá – amely a szterinek prekursora, beleértve a koleszterint is – történő átalakításáért felel. A Lescol IR (Lescol azonnali felszabadulású – immediate release) 20 mg-os és 40 mg-os kapszulát először 1993-ban törzskönyvezték. A Lescol XL (Lescol elnyújtott felszabadulású – extended release) 80 mg-os tabletta első forgalomba hozatali engedélyét 2000-ben adták ki. A Lescol 20 mg és 40 mg keményszélatinos kapszula, a Lescol 80 mg egy módosított felszabadulású, filmbevonatú tabletta.

A Novartis, a forgalomba hozatali engedély jogosultja 2007. július 24-én fejezett be egy uniós munkamegosztási projektet a gyermekgyógyászati szövegezésről. A referencia tagállam Németország volt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM). Az eljárás után a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta az engedélyezett gyermekgyógyászati szövegezést az összes EU-tagállamnak.

A Lescol a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésének megfelelően felkerült azon termékek CMD(h) által összeállított listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell. A jelen 30. cikk szerinti eljárásnak nem volt része a minőségi szempontok harmonizálása.

4.1. pont – Terápiás javallatok

- **Primer hiperkoleszterinémia és kevert diszlipidémia**

Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával, hogy a javallatok pont alatt nincs szükség további figyelmeztetésekre bizonyos lipoprotein-rendellenességekre (például a familiáris hiperkoleszterinémia homozigóta variánsai és más, predominánsan hipertrigliceridemiával járó Frederickson-típusok, illetve a hiperkoleszterinémia másodlagos formái) ellenjavallatával kapcsolatban. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azzal a javaslatával is, hogy a javallatok pont alatt nem tüntetik fel az ajánlást a szekunder hiperkoleszterinémia okainak kivizsgálására. Elfogadhatónak ítélték meg a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azt a javaslatát, hogy tüntessék fel az étrendre és egyéb tevékenységekre (például testedzés, testsúlycsökkentés) adott válaszreakciót, mert ez összhangban van az egyéb sztatinok termékinformációs szövegével.

A CHMP ennél a javallatnál egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő szövegezéssel:

„Felnőttkori primer hiperkoleszterinémia vagy kevert diszlipidémia kezelésére, az étrend kiegészítőjeként, ha az étrendre és az egyéb, nem gyógyszeres kezelésekre (például testedzés, testsúlycsökkentés) adott válasz nem megfelelő.”

Gyermekek

A nyílt vizsgálattervezés és a placebokontrollos csoport hiánya bizonyos módszertani korlátok miatt ebben a betegcsoportban nem tette lehetővé megbízható következtetések levonását a hatásosság és a biztonságosság vonatkozásában. Ezen túlmenően, az uniós gyermekgyógyászati munkamegosztási projektben nem adtak ki gyermekgyógyászati javallatot, és a jelen 30. cikk szerinti eljáráshoz nem nyújtottak be új klinikai adatokat. A CHMP ezért egyetértett azzal, hogy a rendelkezésre álló klinikai adatok nem fogadhatók el egy gyermekgyógyászati javallatot alátámasztó információként.

- **Felnőttek koronária-szívbetegsége esetén perkután koronáriabeavatkozás után súlyos kardiális események másodlagos megelőzése**

A perkután koronáriabeavatkozás utáni másodlagos megelőzés javallata a Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) vizsgálaton alapul. A LIPS (LES-EUR-01) vizsgálatot azért végezték, hogy megállapítsák, vajon a fluvasztatinkezelés csökkenti-e a MACE (vagyis szívhalál, nem halálos végű

szívinfarktus és koronária-revaszkularizáció) hosszú távú kockázatát sikeres perkután koronáriabeavatkozás után koronária-szívbetegeken szenvedő betegek esetében. A MACE incidenciája 21,4% volt fluvasztatin esetén és 26,7% placebo esetén. A Cox regressziós elemzés alapján a MACE kockázati arányát 0,78-ra becsülték, amely a MACE kockázatának statisztikailag szignifikáns, 22%-os csökkenésének felel meg a Lescol-lal kezelt csoportban, összehasonlítva a placebocsoporttal. A szívhalál (KA 0,53) és a szívhalál vagy nem halálos kimenetelű szívinfarktus (KA 0,69) kockázati aránya szintén 1-nél kevesebb volt, de a vizsgálatot nem terjesztették ki ezekre a végpontokra. Ez az eredmény független volt a kiindulási összkoleszterinszinttől.

Összességében a Lescol biztonságos és jól tolerálható volt, és a megfigyelt biztonságossági profil összhangban volt az ismert mellékhatási profillal.

A CHMP ennél a javallatnál egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő szövegezéssel:

„Felnőttek koronária-szívbetegei esetén perkután koronáriabeavatkozás után súlyos, káros kardiális események másodlagos megelőzése (lásd az 5.1. pontot).”

4.2. pont - Adagolás és alkalmazás

• Primer hiperkoleszterinémia és kevert diszlipidémia

Ajánlás a kezdőadagra

A CHMP egyetértett azzal, hogy a benyújtott klinikai adatok alátámasztják a javasolt 40 mg-os kezdőadagot, amennyiben a betegnél 25%-os, vagy annál magasabb arányú LDL-koleszterinszint-csökkentésre van szükség. A hatásosság szempontjából a 80 mg-os adag a 24. hét végére a kiindulási értékhez képest megbízhatóan, legalább 30%-kal csökkentette az LDL-koleszterinszintet. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a Lescol IR és a Lescol XL törzskönyvezéséhez végzett vizsgálatok klinikai vizsgálati adatbázisainak összegzése alapján elvégzett elemzés kimutatta, hogy napi 20 mg fluvasztatinadag mellett csekély volt a 25%-os, vagy annál magasabb arányú LDL-csökkenés elérésének valószínűsége. Az LDL-koleszterin relatív csökkenése is hasonló volt a különböző kiindulási LDL-koleszterinszintek esetén. Ezért a CHMP az ajánlotta, hogy hatásossági és biztonságossági szempontból megfelelőbb a 40 mg-os kezdőadag fokozatos növelése 80 mg/nap adagra, figyelembe véve a beteg válaszütemét. Ez összhangban áll az összes egyéb sztatin adagolási ajánlásaival is.

A CHMP egyetértett a következő szövegezéssel a rugalmas, 40–80 mg-os kezdőadagra vonatkozóan: ***„A javasolt adagolás 20–80 mg/nap között van.” A célkitűzésként 25%-osnál kisebb arányú LDL-koleszterinszint-csökkentést igénylő betegeknek a kezdőadag 20 mg lehet, egy kapszulában, este alkalmazva. A célkitűzésként 25%-os, vagy annál nagyobb arányú LDL-koleszterinszint-csökkentést igénylő betegeknek a kezdőadag 40 mg lehet, egy kapszulában, este alkalmazva. Az adag napi 80 mg-ra növelhető, amely egy adagban (egy Lescol XL tablettán), a nap folyamán bármikor bevehető, vagy naponta kétszer egy-egy 40 mg-os kapszula formájában (egyet reggel és egyet este).***

Egyidejű kezelés egyéb lipidszint-módosító gyógyszerekkel

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Lescol/Lescol XL és nikotinsav, kolesztiramin vagy fibrátok kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát alátámasztó publikált adatokat nyújtott be. A HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal együtt fibrátot vagy niacint szedő betegeknek azonban a miopátia fokozott kockázata miatt ezeket a kombinációkat csak körültekintően szabad alkalmazni.

A CHMP elfogadhatónak ítélte meg a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő szövegezést:

„A Lescol monoterápiában hatásos. Ha a Lescol-t kolesztiraminnal vagy egyéb rezinekkel kombinációban alkalmazzák, a Lescol-t a rezin bevétele után legalább négy órával később kell bevenni, hogy elkerülhető legyen a jelentős kölcsönhatás, amely a gyógyszer rezinhez kötődésének tulajdonítható. Ha fibráttal vagy niacinnal történő együttes alkalmazásra van szükség, az egyidejű kezelés előnyeit és kockázatait körültekintően meg kell fontolni (a fibráttal vagy niacinnal történő alkalmazást lásd a 4.5. pontban).”

- **Felnőttek koronária-szívbetegsége esetén perkután koronáriabeavatkozás után súlyos kardiális események másodlagos megelőzése**

A transzkatéteres terápia/perkután koronáriabeavatkozás után, koronária-szívbetegség esetén a másodlagos megelőzés javallataként a 80 mg-os adagot általánosságban megfelelőnek javasolták. A LIPS vizsgálatban, amely ennek a javallatnak az alapját képezte, kezdőadagként 80 mg fluvasztatint (vagyis naponta kétszer 40 mg Lescol IR) alkalmaztak.

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő szövegezéssel:

„Perkután koronáriabeavatkozás után, felnőttek koronária-szívbetegsége esetén a megfelelő napi adag 80 mg.”

A gyógyszer bevétele és az étkezések időpontja

Az ajánlás, hogy a Lescol kapszulát étkezéstől függetlenül be lehet venni, nagymértékben ugyanaz az EU-tagállamokban.

Adagnövelési időközök

A Lescol XL törzskönyvezési folyamatának összegyűjtött hatásossági elemzése alapján az LDL-koleszterin-csökkentő hatására vonatkozó, különböző időpontokban mért adatok a következő ajánlást támasztják alá:

„Egy adott adaggal a maximális lipidcsökkentő hatás 4 héten belül érhető el. Az adagolást 4 hetente, vagy ennél nagyobb időközönként kell módosítani.”

Különleges betegpopulációk

Gyermekek és serdülők

A munkamegosztási projekt szövegezésének kisebb módosításai a gyermekgyógyászati adatokat tükrözik, és ezt elfogadhatónak tartották.

A CHMP a következő szövegezésről állapodott meg:

„Gyermekek és serdülők heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémiája

Heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémia esetén 9 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél a Lescol/Lescol XL kezelés bevezetése előtt a betegnél meg kell kezdeni a standard koleszterincsökkentő étrendet, amelyet a kezelés során is folytatni kell.

Az ajánlott kezdőadag egy 20 mg-os Lescol kapszula. Az adagolást 6 hetente, vagy ennél nagyobb időközönként kell módosítani. Az adagolást egyénre szabottan kell megállapítani a kiindulási LDL-koleszterinszint és az elérni kívánt, ajánlott terápiás célkitűzés alapján. Az alkalmazható maximális napi adag 80 mg, naponta kétszer alkalmazott 40 mg-os Lescol kapszula vagy naponta egyszer alkalmazott 80 mg-os Lescol tableta formájában.

Gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták a fluvasztatin alkalmazását nikotinsavval, kolesztiraminnal vagy fibrátokkal kombinációban.

A Lescol-t/Lescol XL-t csak heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémiás, 9 éves vagy idősebb gyermekeknél vizsgálták.

Idős betegek

Idős betegek esetén az adagolási ajánlás a tagállamokban a tekintetben azonos, hogy nincs szükség az adag módosítására.

Májkárosodás

A 4.2. pontban, valamint a 4.3., 4.4. és 5.2. pontban is feltüntették azt a figyelmeztetést, hogy a Lescol/Lescol XL ellenjavallt, ha a betegnek aktív májbetegsége van, illetve szérumában ismeretlen eredetű, tartós transzaminázsint-emelkedés látható.

Vesekárosodás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, Lescol-lal végzett klinikai vizsgálatok összegyűjtött adatbázisa és az ALERT vizsgálat elemzése további adatokkal szolgált a 40–80 mg fluvasztatin hatásosságáról és biztonságosságáról a vesekárosodásban szenvedő betegeknek. Továbbra sem vonhatók le azonban megfelelő következtetések súlyos vesekárosodás esetén a pozitív haszon-kockázat arányról 40 mg-nál nagyobb adagok esetén, mert nem volt mód a Lescol 40 mg/nap és a Lescol 80 mg/nap adagszint közvetlen összehasonlítására, valamint a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vizsgált csoportja korlátozott számú volt. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok szerint egyik vesefunkciós csoportban sem áll fenn komoly biztonságossági aggály a Lescol-lal kapcsolatban, összehasonlítva a placebóval. Ezért nincs nyilvánvaló indok arra, hogy súlyos vesekárosodás esetén a 40 mg-nál nagyobb adagok ellenjavalltak legyenek, de megfelelőbb, ha az ilyen emelt adagokat körültekintően vezetik be.

A CHMP által adott ajánlás alapján a következő javasolt szövegezést fogadták el:

„Vesekárosodás

A Lescol/Lescol XL a májon át ürül ki, az alkalmazott adag kevesebb, mint 6%-a választódik ki a vizeletbe. A fluvasztatin farmakokinetikája nem változik enyhétől súlyosig terjedő veseelégtelenségben szenvedő betegeknek. Ezért az ilyen betegek esetében nincs szükség az adag módosítására, ugyanakkor, mivel súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance kevesebb, mint 0,5 ml/s vagy 30 ml/min) korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a 40 mg-nál nagyobb napi adagokkal, ezeket az adagokat körültekintéssel kell bevezetni.”

4.3. pont - Ellenjavallatok

Az összes EU-tagállamban összhang van a Lescol/Lescol XL ellenjavallatában, ha a beteg ismerten túlérzékeny a fluvasztatinnal vagy bármely összetevőjével szemben, valamint, ha a betegnek aktív májbetegsége van, illetve szérumban ismeretlen eredetű, tartós transzaminázszint-emelkedés látható. Figyelembe véve a teratogenitás lehetőségét a sztatinok mint gyógyszer-csoport esetén, úgy tartják, hogy terhesség során a sztatinok – beleértve a fluvasztatint is – haszon-kockázat aránya negatív és az ellenjavallat terhesség esetén alátámasztott.

4.4. pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A CHMP úgy ítélte meg, hogy ésszerű az utóbbi évtized(ek)ben a klinikai gyakorlat során alkalmazott májfunkciós vizsgálatokra vonatkozó ajánlások megtartása, bár újabban egyes szakemberek nem támogatják a transzaminázok rutinszerű monitorozását.

A vázizomzatra vonatkozó ajánlásokkal kapcsolatos javasolt szöveg az EU-tagállamok többségében jelenleg alkalmazott szövegezést tükrözi, és összhangban áll a vázizomzattal kapcsolatos figyelmeztetésekről és óvintézkedésekről szóló, különböző publikált ajánlásokkal. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatába bekerült az a figyelmeztetés, illetve a CHMP egyetértett vele, hogy a forgalomba hozatalt követően jelentettek izolált miopátiás eseteket fluvasztatin és ciklosporin együttes adásakor, valamint a fluvasztatin és a kolchicinek egyidejű alkalmazására vonatkozó figyelmeztetés is. A szívtranszplantációs állapotokra és a ciklosporinra vonatkozó különleges hivatkozást kielégítően biztosítja az általános közlemény az immunuszuppresszív szerekkel kapcsolatban.

A farmakovigilanciai munkacsoportnak (PhVWP) a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal fennálló összefüggésekre vonatkozó jelentése szerint ezt a pontot is át kell dolgozni, és fel kell tüntetni az intersticiális tüdőbetegséget. A CHMP egyetértett a gyermekbetegekre vonatkozó javasolt szövegezéssel, amely összhangban van az uniós munkamegosztási projekt során elfogadott szövegezéssel.

A Lescol-ra vonatkozóan a homozigóta familiáris hiperkoleszterinémias betegekéről nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, és ebben a pontban ez feltüntetésre kerül.

4.5. pont - Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az étel-miszer-kölcsönhatásokat kizárólag a grépfrútlére korlátozták.

4.6. pont - Terhesség és szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta, hogy a sztatinokra vonatkozó, magzatkárosítóként (illetve a szoptatott újszülött károsodásaként) megjelölt ellenjavallat orvosilag igazolt, és ezt nem szabad kihagyni. Feltüntették azt az ajánlást, hogy a fogamzóképes korú nőknél hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazni, és a kezelést le kell állítani, ha a Lescol/Lescol XL kezelés során a nő teherbe esik.

Az EU-tagállamok döntő többségében a Lescol/Lescol XL szoptató anyák esetén ellenjavallt, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja feltüntette az erre a hatásra vonatkozó figyelmeztetést.

4.7. pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Feltüntették azt a figyelmeztetést, hogy a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásokat nem vizsgálták.

4.8. pont - Nemkívánatos hatások

A jelenleg felsorolt nemkívánatos hatások összhangban állnak az EU-tagállamok alkalmazási előírásaiban szereplőkkel, kivéve az anafilaxiás reakciót, amelyet újabban tüntettek fel. A CHMP farmakovigilanciai munkacsoportjának (PhVWP) a HMG-CoA-reduktáz inhibitorokra vonatkozó jelentése alapján a termékinformációt is átdolgozták, és feltüntetik a következő, egyes sztatinokkal kapcsolatban jelentett mellékhatásokat: alvászavarok, beleértve az álmatlanságot és a rémálmokat; memóriacsökkenés, szexuális funkciózavar, depresszió és ritka esetekben intersticiális tüdőbetegség, különösen tartós kezelés során. A forgalomba hozatali engedély jogosultja beillesztette az uniós munkamegosztási projektből származó figyelmeztetést is.

4.9. pont - Túladagolás

Figyelembe véve a sztatin-túladagolás általánosságban várható, májra és izomra gyakorolt hatását, ésszerűnek tűnik egy általános, a májfunkció és a CK-szint ellenőrzésére vonatkozó átfogó ajánlás. A „támogató intézkedésekre” vonatkozó átfogó ajánlás a gyomor-bél rendszer dekontaminációját biztosító intézkedéseket jelenti, amennyiben alkalmazható.

5.1. pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

A különböző tagállamokban a diszlipidémiával kapcsolatos klinikai vizsgálatok adatainak sokféle ismertetése miatt javasoltak egy átfogó megközelítést, amely magában foglalja az összegyűjtött placebokontrollos vizsgálatok Lescol IR-re vonatkozó adatait és a Lescol XL fejlesztési program adatait. Mindkét program 24. hétre vonatkozó eredményeit egyetlen táblázatban tüntették fel, korlátozott szövegismétlődéssel, hogy az információk egyértelműbbé és könnyen használhatóvá váljanak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) vizsgálat adatainak összefoglalását, beleértve azt a figyelmeztetést is, hogy nem ismert az angiográfiás eredmények jelentősége.

A Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) klinikai vizsgálati adatainak összefoglalása – amelyet a legtöbb tagállamban már bevezettek – tűnik a legátfogóbbnak, ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja ezt javasolta. Hozzáadták az információt, hogy a vizsgálatot perkután koronáriabeavatkozáson átesett betegekkel végezték.

Az uniós munkamegosztási projektből származó gyermekgyógyászati információt is beillesztették, apró szerkesztői módosításokkal.

5.2. pont – Farmakokinetikai tulajdonságok

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szövegezéssel.

5.3. pont – Preklinikai biztonságossági adatok

Az eljárás során felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy foglalja össze ezt a pontot, röviden ismertette a preklinikai vizsgálatok eredményét és a minőségi figyelmeztetéseket, az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásnak megfelelően. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát módosították, és ezt a CHMP elfogadhatónak ítélte meg:

„A hagyományos farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, ismételt dózistoxicitási, karcinogenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak ki a beteg számára más kockázatot, mint amelyek a farmakológiai hatásmechanizmus alapján várhatók. A toxicitási vizsgálatokban számos eltérést mutattak ki, amelyek HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok esetén gyakoriak. A klinikai megfigyelésekre alapozva a májfunkciós vizsgálatokat már javasolták (lásd a 4.4. pontot). A további, állatoknál megfigyelt toxicitás nem volt releváns az emberi felhasználásra vonatkozóan, vagy olyan expozíciós szinteknél alakult ki, amelyek megfelelően túlzott mértékűek voltak a maximális humán expozícióhoz képest, amely nem jelent lényeges információt a klinikai használatra vonatkozóan. A koleszterin embriófejlődésben játszott szerepére vonatkozó elméleti megfontolások ellenére az állatmodelles vizsgálatok nem igazolták a fluvasztatin embriótoxikus és teratogén potenciálját”.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírásokat, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Lescol-ra és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, rendelkezésre álló adatok a következő javallatokat támasztják alá:

- Primer hiperkoleszterinémia vagy kevert diszlipidémia kezelésére, az étrend kiegészítőjeként, ha az étrendre és az egyéb, nem gyógyszeres kezelésekre (például testedzés, testsúlycsökkentés) adott válasz nem megfelelő.
- Felnőttek koronária-szívbetege esetén perkután koronáriabeavatkozás után súlyos, káros kardiális események másodlagos megelőzése (lásd az 5.1. pontot).

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által „*A Lescol/Lescol javallt XL primer hiperkoleszterinémiában és koronária-szívbetegségben szenvedő felnőttek esetén a koronária-ateroszklerózis progressziójának lassítására*” javallat alátámasztására benyújtott adatok klinikailag nem voltak értelmezhetőek, ezért nem állapítható meg a pozitív haszon/kockázat arány.

Az uniós munkamegosztási eljárásban a gyermekgyógyászati adatok értékelése során nem adták ki a gyermekgyógyászati javallatot. Mivel a harmonizációs betérjesztés során nem nyújtottak be új adatokat, a CHMP megerősítette, hogy a jelen 30. cikk szerinti harmonizációs betérjesztés során a gyermekgyógyászati javallat nem adható ki. Az uniós munkamegosztási eljárás során elfogadott – 4.2., 4.4., 4.8., 5.1. és 5.2. – pontokban feltüntették a gyermekbetegekre vonatkozó megfelelő szövegezést.

Mivel a rendelkezésre álló adatok alapján egyik vesefunkciós csoportban sem áll fenn komoly biztonságossági aggály a Lescol-lal kapcsolatban, összehasonlítva a placebóval, a CHMP egyetértett azzal, hogy súlyos vesekárosodás esetén a 40 mg-nál nagyobb adagok nem ellenjavalltak, azonban ezeket a nagy adagokat körültekintően kell bevezetni. Az 5.3. pontot – Preklinikai biztonságossági adatok – illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát módosították, és ezt a CHMP elfogadhatónak ítélte meg.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 20 mg kemény kapszula
Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 40 mg kemény kapszula
Lescol XL és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 80 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hatóanyag: fluvasztatin (fluvasztatin-nátrium formájában)

21,06 mg fluvasztatin-nátrium (ami 20 mg fluvasztatin szabad savval egyenértékű) vagy
42,12 mg fluvasztatin-nátrium (ami 40 mg fluvasztatin szabad savval egyenértékű) Lescol
kapszulánként.

84,24 mg fluvasztatin-nátrium Lescol XL retard tablettánként, ami 80 mg fluvasztatin szabad savval
egyenértékű.

Segédanyagok:

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Kemény kapszula

Retard tabletta

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Dyslipidaemia

Primer hypercholesterinaemia vagy kevert típusú dyslipidaemia kezelésére felnőtt betegeknél a diéta kiegészítéseként, ha a diétára és az egyéb, nem farmakológiai kezelésekre (pl. testmozgás, testsúly-csökkentés) adott válasz nem kielégítő.

Koszorúér-betegség másodlagos prevenciója

Koszorúér-betegségben szenvedő felnőtteknél a transzkatéteres koszorúér-kezelés (percutan coronaria intervenció) után a nemkívánatos major kardiális események másodlagos prevenciója céljából (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek

Dyslipidaemia

A Lescol/Lescol XL-kezelés megkezdése előtt a betegeket standard koleszterinszint-csökkentő diétára kell beállítani, amit a kezelés ideje alatt is folytatni kell.

A kezdő és a fenntartó adagokat a kiindulási LDL-koleszterinszintnek és terápiás célértéknek megfelelően egyénileg kell meghatározni.

A javasolt dózistartomány 20-80 mg. Azon betegek esetében, akiknél < 25%-os LDL-koleszterinszint csökkenés a cél, kezdő adagként napi egy 20 mg-os kapszula alkalmazható, amit este kell bevenni. Azon betegek esetében, akiknél ≥ 25%-os LDL-koleszterinszint csökkenés a cél, a javasolt kezdő adag

napi egy 40 mg-os kapszula, amit este kell bevenni. Az adag napi 80 mg-ig emelhető, amit vagy napi egyszer 1 Lescol XL tabletta formájában (ezt a nap folyamán bármikor be lehet venni), vagy napi 2-szer (reggel és este) egy-egy 40 mg-os kapszula formájában lehet adni..

Egy adott adag maximális lipidcsökkentő hatása 4 héten belül alakul ki. Szükség esetén az adagot 4 hetes vagy hosszabb időszakok után kell módosítani.

Koszorúér-betegség másodlagos prevenciója

Koszorúér-betegségben szenvedők esetén, percutan coronaria intervenció után a szükséges adag napi 80 mg.

A Lescol hatásos monoterápiaként. Ha a Lescol-t kolesztiraminnal vagy más epesavkötő gyantával kombinációban alkalmazzák, akkor a gyógyszernek a gyantához történő kötődése következtében kialakuló jelentős interakció elkerülése érdekében legalább 4 órával a gyanta adása után kell adni. Azokban az esetekben, amikor fibráttal vagy niacinnal történő együttes adása szükséges, akkor az egyidejű kezeléssel járó előnyöket és kockázatokat gondosan mérlegelni kell (a fibrátokkal és a niacinnal történő együttadásra vonatkozóan lásd a 4.5 pontot).

Gyermekgyógyászati esetek

Heterozygota familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekek és serdülők

A heterozygota familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő, 9 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknel a Lescol/Lescol XL-kezelés megkezdése előtt a beteget standard koleszterinszint-csökkentő diétára kell állítani, és ezt a kezelés ideje alatt is folytatni kell.

A javasolt kezdő adag napi egy 20 mg-os Lescol kapszula. Az adagot 6 hetes időszakonként kell módosítani. Az adagokat a kiindulási LDL-koleszterinszintnek és a javasolt terápiás célértéknek megfelelően egyénileg kell meghatározni. A maximális napi adag 80 mg, naponta kétszer egy Lescol 40 mg kapszula vagy naponta egyszer 1 Lescol 80 mg tabletta formájában.

A fluvasztatinnak nikotinsavval, kolesztiraminnal vagy fibrátokkal történő együttes adását gyermekek és serdülők esetén nem vizsgálták.

A Lescol és Lescol XL hatását heterozygota familiaris hypercholesterinaemiában csak olyan gyermekeken vizsgálták, akik betöltötték 9. életévüket vagy annál idősebbek voltak.

Veseelégtelenség

A Lescol/Lescol XL eliminációját a máj végzi, a beadott adag kevesebb, mint 6%-a választódik ki a vizelettel. A fluvasztatin farmakokinetikája sem enyhe, sem súlyos fokú veseelégtelenségben nem változik meg. Ezért ezeknél a betegeknél a dózis módosítása nem szükséges, azonban tekintettel arra, hogy súlyos veseelégtelenség esetén (kreatinin-clearance <0,5 ml/másodperc vagy 30 ml/perc) a 40 mg/nap feletti adagok alkalmazásáról csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, ezekkel az adagokkal óvatosan kell a kezelést elkezdeni.

Májbetegség

A Lescol/Lescol XL aktív májbetegségben szenvedő betegeknél, valamint tisztázatlan, tartós szérumszint emelkedés esetén ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Időskorú betegek

Nincs szükség dózismódosításra ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A Lescol kapszula és a Lescol XL tabletta étkezéssel együtt vagy anélkül is bevehető, és egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A Lescol/Lescol XL ellenjavallt:

- a fluvasztatinnal vagy a segédanyagok bármelyikével szemben ismertén túlérzékeny betegek esetén.
- aktív májbetegségben szenvedő betegek, vagy tisztázatlan, tartós szérumszint emelkedés esetén (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).
- terhesség és szoptatás alatt (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májfunkció

Mint más lipidcsökkentő gyógyszerek esetén, a kezelés megkezdése előtt és a kezelés megkezdése után 12 héttel vagy az adag emelésekor, valamint ezt követően rendszeres időközönként a májfunkciók ellenőrzése javasolt minden betegnél. Ha az aszpartát aminotranszferáz- vagy az alanin aminotranszferázszint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának a háromszorosát, és ez tartósan fennmarad, akkor a kezelést abba kell hagyni. Nagyon ritka esetekben feltehetően a gyógyszer hatásával összefüggő hepatitist észleltek, ami a kezelés abbahagyása után megszűnt.

Ha a beteg anamnézisében májbetegség vagy jelentős alkoholfogyasztás szerepel, akkor a Lescol-t/Lescol XL-t csak óvatosan szabad adni.

Vázizmok

Fluvasztatin alkalmazása mellett ritkán beszámoltak myopathia előfordulásáról. Myositis és rhabdomyolysis előfordulásáról nagyon ritkán számoltak be. Mással nem magyarázható diffúz myalgia, az izom nyomásérzékenysége vagy izomgyengeség és/vagy a kreatinin-kináz (CK) értékek kifejezett emelkedése esetén myopathiára, myositisre vagy rhabdomyolysisre kell gondolni. A betegek figyelmét ezért fel kell hívni arra, hogy azonnal közöljék orvosukkal, ha mással nem magyarázható izomfájdalmat, nyomásérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztalnak, különösen akkor, ha ezekhez rossz közérzet vagy láz is társul.

A kreatinin-kináz-szint mérése

Jelenleg nincs arra bizonyíték, hogy a sztatinokat szedő, tünetmentes betegek esetén a plazma össz-kreatinin-kináz (CK) vagy más izom eredetű enzim szintjének rutinszerű ellenőrzése szükséges lenne. Amennyiben a kreatinin-kinázszint mérésére sor kerül, azt nem szabad fárasztó testmozgást követően vagy egyéb, a CK-szintet valószínűsíthetően emelő, alternatív ok fennállása esetén végezni, mivel ez megnehezíti az eredmények értékelését.

A kezelés előtt

Mint minden más sztatint, a kezelőorvosnak a fluvasztatint is csak elővigyázatosan szabad rendelnie olyan betegek esetén, akiknél fennállnak a rhabdomyolysisre és annak szövődményeire hajlamosító tényezők. A fluvasztatin-kezelés megkezdése előtt a kreatinin-kináz-szintet a következő esetekben meg kell mérni:

- Beszűkült veseműködés.
- Hypothyreosis.
- A beteg saját vagy családi anamnézisében szereplő öröklődő izombetegség.
- Egy sztatin vagy fibrát által kiváltott izomtoxicitás az anamnézisben.
- Alkohol-abúzus.
- Idősek esetében (70 év felett), a mérések szükségességét a rhabdomyolysisre hajlamosító egyéb tényezők megléte esetén mérlegelni kell.

Ilyen esetekben a kezelés kockázatát a lehetséges előnyökhöz viszonyítva kell mérlegelni, és a betegek klinikai monitorozása ajánlott. Ha a kiindulási CK-szint jelentősen emelkedett (öttször nagyobb, mint a normálérték felső határa) a szintet az eredmény megerősítése érdekében 5-7 nap múlva ismét meg kell mérni. Ha a kiindulási CK-szint még mindig lényegesen magasabb (öttször nagyobb, mint a normálérték felső határa) a kezelést nem szabad elkezdeni.

A kezelés alatt

Ha a fluvasztatint kapó betegeknek izomtünetek, mint izomfájdalom, gyengeség vagy görcsök jelentkeznek, a CK-szintet meg kell mérni. Ha a CK-szint jelentősen megemelkedett (ötször nagyobb, mint a normálérték felső határa), a kezelést le kell állítani.

Ha az izomtünetek súlyosak és mindennapos kellemetlenséget okoznak, a kezelés megszakítását akkor is mérlegelni kell, ha CK-szint emelkedése nem magasabb, mint a normálérték felső határának ötszöröse.

Ha a tünetek megszűnnek és a CK-szint normalizálódik, akkor a fluvasztatinnak vagy egy másik sztatinnak a legalacsonyabb dózisban, szoros ellenőrzés mellett történő ismételt adása mérlegelhető.

A myopathia emelkedett kockázatáról számoltak be azoknál a betegeknek, akik más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal együtt immunszuppresszív szereket (beleértve a ciklosporint is), fibrátokat, nikotinsavat vagy eritromicint kaptak. A forgalomba hozatalt követően a fluvasztatin ciklosporinnal, illetve a fluvasztatin kolhicinnel történő együttes adása esetén a myopathia elszigetelt eseteiről számoltak be. A Lescol-t/Lescol XL-t az ilyen gyógyszereket egyidejűleg szedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Interstitialis tüdőbetegség kivételes eseteiről számoltak be bizonyos sztatinok alkalmazásakor, különösen tartós kezelés mellett (lásd 4.8 pont). Az ilyen esetekben a következő tünetek jelentkezhetnek: dyspnoe, improduktív köhögés és az általános egészségi állapot romlása (fáradékonyság, testsúlycsökkenés és láz). Amennyiben gyanítható, hogy a betegnél interstitialis tüdőbetegség alakult ki, a sztatin-kezelést fel kell függeszteni.

Gyermekegyógyászati esetek

Heterozygota familiaris hypercholesterinaemiás gyermekek és serdülők

Tizenhét év alatti betegeknek a hatásosságot és a biztonságosságot két évnél hosszabb kezelési időszak esetén nem vizsgálták. A tartós kezelés fizikális, intellektuális és szexuális érése gyakorolt hatásával kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok. A gyermekkorban kezdett Lescol/Lescol XL-kezelés felnőtt korban jelentkező morbiditás és mortalitás-csökkentő hosszú távú hatásosságát nem állapították meg (lásd 5.1 pont).

A fluvasztatint csak 9 éves és idősebb, heterozygota familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekek esetén vizsgálták (a részletekért lásd 5.1 pont). Mivel ebben a csoportban a pubertás előtt álló gyermekeknek a tapasztalat nagyon korlátozott, ezért a kezelés megkezdése előtt a lehetséges kockázatokat és előnyöket gondosan mérlegelni kell.

Homozygota familiaris hypercholesterinaemia

A nagyon ritka betegségben, a homozygota familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek esetén a fluvasztatin alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Fibrátok és niacin

A fluvasztatin bezafibráttal, gemfibrozillal, ciprofibráttal vagy niacinnal (nikotinsav) való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása sem a fluvasztatin, sem a másik lipidcsökkentő szer biohasznosulására. Mivel a myopathia és/vagy a rhabdomyolysis fokozott kockázatát észlelték azoknál a betegeknek, akik HMG-CoA reduktáz-gátlók mellett ezen vegyületek valamelyikét kapták, ezért az egyidejű kezeléssel járó előnyt és kockázatot gondosan mérlegelni kell, és ezeket a kombinációkat csak óvatosan szabad alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Kolhicinek

Kolhicinellel történő egyidejű alkalmazás kapcsán beszámoltak olyan ritka esetekről, ahol myotoxicitás (izomfájdalom és izomgyengeség), valamint rhabdomyolysis jelentkezett. Az egyidejű

kezeléssel járó előnyt és kockázatot gondosan mérlegelni kell, és ezeket a kombinációkat csak óvatosan szabad alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Ciklosporin

Vesetranszplantált betegeken történt vizsgálatok azt mutatják, hogy a stabil adagban ciklosporint kapó betegeknél a fluvasztatin (max. 40 mg/nap dózisig) biohasznosulása nem emelkedik klinikailag jelentős mértékben. Egy másik vizsgálat eredményei szerint, amelyben a stabil adagban ciklosporint kapó vesetranszplantált betegeknek Lescol XL tablettát (80 mg fluvasztatint) adtak, a fluvasztatin expozíciója (AUC) és maximális koncentrációja (C_{max}) a kétszeresére emelkedett az egészségesekre vonatkozó irodalmi adatokhoz képest. Bár ezek a fluvasztatinszint emelkedések klinikai szempontból nem voltak jelentősek, ezt a kombinációt óvatosan kell alkalmazni. A fluvasztatin kezdő és fenntartó adagjának a lehető legalacsonyabbnak kell lennie, amikor ciklosporinnal együtt alkalmazzák.

Egyidejű alkalmazás esetén sem a Lescol kapszulának (40 mg fluvasztatin), sem a Lescol XL tablettának (80 mg fluvasztatin) nincs hatása a ciklosporin biohasznosulására.

Warfarin és egyéb kumarin-származékok

Egészséges önkénteseknél a fluvasztatin és warfarin egyszeri adagjának adása az önmagában adott warfarinhoz képest nem befolyásolta kedvezőtlenül a warfarin plazmaszintjét és a prothrombin időt. Mindazonáltal beszámoltak arról, hogy fluvasztatin és warfarin, ill. egyéb kumarin-származékok együttes alkalmazása során nagyon ritkán, izoláltan előfordultak vérzéses események és/vagy a prothrombin idő megnyúlása. A warfarint vagy más kumarin-származékot szedő betegeknél a fluvasztatin-kezelés megkezdése előtt, annak leállításakor, valamint a dózis megváltoztatásakor a prothrombin idő ellenőrzése javasolt.

Rifampicin

Az előzetesen rifampicinnel (rifampinnel) kezelt egészséges önkénteseknél a fluvasztatin adása a fluvasztatin biohasznosulásának kb. 50%-os csökkenését eredményezte. Noha jelenleg nincs arra utaló klinikai bizonyíték, hogy a tartósan rifampicin-kezelésben részesülő betegeknél (pl. tuberculosis kezelése) a fluvasztatin lipidszint-csökkentő hatása megváltozna, a lipidszintek kielégítő csökkenésének biztosítása érdekében a fluvasztatin adagolásának megfelelő módosítása lehet indokolt.

Orális antidiabetikumok

A nem inzulin dependens (2-es típusú) diabetes mellitus (NIDDM) kezelésére orális szulfonilureákat (glibenklamid [gliburid], tolbutamid) szedő betegeknél a kezelés fluvasztatinnal történő kiegészítése nem okoz klinikailag jelentős változásokat a szénhidrát háztartás egyensúlyában. A glibenklamiddal kezelt NIDDM betegek (n=32) esetében a fluvasztatin adása (naponta kétszer 40 mg 14 napon át) a glibenklamid átlagos C_{max} -értékét 50%-kal, AUC-értékét 69%-kal és $t_{1/2}$ -értékét 121%-kal emelte meg. A glibenklamid (napi 5-20 mg) a fluvasztatin átlagos C_{max} -értékét 44%-kal, AUC-értékét 51%-kal emelte. Ebben a vizsgálatban a glükóz-, inzulin- és C-peptid-szintek nem változtak. Ennek ellenére a glibenklamiddal (gliburiddal) és a fluvasztatinnal egyidejűleg kezelt betegek megfelelő ellenőrzését folytatni kell, amikor a fluvasztatin adagját napi 80 mg-ra emelik.

Epesavkötő szerek

A gyógyszernek az epesavkötő gyantához való kötődése következtében kialakuló jelentős interakció elkerülése érdekében a fluvasztatint legalább 4 órával a gyanta (pl. kolesztiramin) után kell adni.

Flukonazol

Ha a fluvasztatint előzőleg flukonazzal (CYP 2C9-gátló) kezelt egészséges önkénteseknél alkalmazták, akkor a fluvasztatin expozíciójának kb. 84%-os, a csúskoncentrációjának kb. 44%-os növekedése jelentkezett. Bár nem volt arra vonatkozó klinikai bizonyíték, hogy a fluvasztatin biztonságossági profilja a 4 napon át előzetesen flukonazzal kezelt betegeknél megváltozott volna, mégis óvatosság szükséges, ha a fluvasztatint flukonazzal adják együtt.

Hisztamin H_2 -receptor antagonisták és protonpumpa-gátlók

A fluvasztatin cimetidinnel, ranitidinnel vagy omeprazollal történő együttes adása a fluvasztatin biohasznosulásának megnövekedését eredményezi, melynek azonban nincs klinikai jelentősége.

Fenitoin

A fenitoin farmakokinetikájában a fluvasztattinnal történő egyidejű alkalmazás alatt bekövetkező változásnak a nagysága összességében viszonylag kismértékű, és klinikailag nem jelentős. Így a fenitoin plazmaszintjének rutinszerű ellenőrzése a fluvasztatin adása alatt elégséges.

Kardiovaszkuláris szerek

Nem alakul ki jelentős farmakokinetikai interakció, ha a fluvasztatint propranolollal, digoxinnal, lozartánnal vagy amlodipinnel adják együtt. Ezért a farmakokinetikai adatok alapján nem szükséges monitorozás vagy dózismódosítás a fluvasztatin és ezen szerek egyidejű alkalmazása esetén.

Itrakonazol és eritromicin

A fluvasztatin együttes adása az olyan, erős citokróm P450 (CYP) 3A4-gátlókkal, mint az itraconazol és az eritromicin, minimális hatással volt a fluvasztatin biohasznosulására. Tekintettel arra, hogy ez az enzim csak minimális mértékben vesz részt a fluvasztatin metabolizációjában, nem valószínű, hogy más CYP3A4-gátlók (pl. ketokonazol, ciklosporin) befolyásolják a fluvasztatin biohasznosulását.

Grapefruitlé

Mivel a fluvasztatin nem lép kölcsönhatásba más CYP3A4-szubsztrátokkal, ezért a fluvasztatin és a grapefruitlé között sem várható interakció.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A fluvasztatin terhesség alatt történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat.

Mivel a HMG-CoA reduktáz-gátlók csökkentik a koleszterin és valószínűleg más, koleszterinből származó biológiailag aktív anyagok szintézisét, terhes nőknek adva magzatkárosodást okozhatnak. Ezért a Lescol/Lescol XL terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Ha a Lescol-t/Lescol XL-t szedő nő teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni.

Szoptatás

Preklinikai adatok alapján a fluvasztatin kiválasztódik az anyatejbe. A fluvasztatin újszülött gyermekekre/csecsemőkre gyakorolt hatásairól nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ.

A Lescol/Lescol XL szoptató nőknek ellenjavallt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az enyhe emésztőrendszeri tünetek, álmatlanság és fejfájás voltak.

A mellékhatások (1. táblázat) gyakorisági kategóriák szerint, az alábbi meghatározások alkalmazásával vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori

($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), beleértve az egyedi eseteket is. A leggyakoribb mellékhatás elsőként szerepel. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka:	Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka:	Anaphylaxiás reakció
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Fejfájás
Nagyon ritka:	Paraesthesia, dysaesthesia, hypaesthesia, ami közismerten a hyperlipidaemiás alapbetegséggel hozható összefüggésbe.
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon ritka:	Vasculitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger
Nagyon ritka:	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka:	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Túlérzékenységi reakciók, például kiütés, urticaria
Nagyon ritka:	Egyéb bőrreakciók (pl. ekzema, dermatitis, exanthema bullosum), arc-oedema, angio-oedema
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Myalgia, izomgyengeség, myopathia
Nagyon ritka:	Rhabdomyolysis, myositis, lupus erythematosus-szerű reakciók

A következő nemkívánatos eseményekről számoltak be bizonyos sztatínok alkalmazása mellett:

- Alvászavarok, köztük insomnia és lidérces álmok
- Emlézetkiesés
- Sexuális dysfunctio
- Depressio
- Interstitialis tüdőbetegség kivételes esetei, különösen tartós kezelés mellett (lásd 4.4 pont)

Gyermekegyógyászati betegek

Heterozygota familiaris hypercholesterinaemiás gyermekek és serdülők

A heterozygota familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekeknek és serdülőknek a fluvasztatin biztonságossági profilja a felnőtteknél megfigyelthez hasonló volt, abban a két, nyílt, nem komparatív klinikai vizsgálatban, amelyben 114, 9-17 éves beteget értékelték. A két klinikai vizsgálat egyikében sem észleltek a növekedésre vagy a szexuális érése gyakorolt hatást. Mindazonáltal a vizsgálatnak azon képessége, hogy a kezelésnek bármilyen ilyen jellegű hatását kimutassa, alacsony volt.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

A HMG-CoA reduktáz-gátlókkal és egyéb lipidcsökkentőkkel történő kezelés velejárói a májfunkcióban kimutatható biokémiai eltérések. A kontrollós klinikai vizsgálatok összesített analízisei alapján, az alanin-aminotranszferáz- vagy az aszpartát-aminotranszferáz enzimek szintjének a normálérték felső határának háromszorosát bizonyítottan meghaladó mértékű emelkedése napi 20 mg Lescol kapszula mellett 0,2%-ban, napi 40 mg Lescol kapszula mellett 1,5%-1,8%-ban, napi 80 mg Lescol XL tabletta mellett 1,9%-ban és naponta kétszer 40 mg Lescol kapszula mellett 2,7%-4,9%-ban fordult elő. Azoknak a betegeknek a többsége, akiknél ezek a biokémiai eltérések

előfordultak, tünetmentesek volt. A CK-szint jelentős, a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó emelkedése nagyon kisszámú betegnél alakult ki (0,3-1%).

4.9 Túladagolás

Ezidáig a fluvasztatin túladagolására vonatkozóan kevés tapasztalat van. A Lescol/Lescol XL túladagolása esetén nem áll rendelkezésre specifikus kezelés. Ha túladagolás következne be, a beteget szükség szerint tüneti és szupportív kezelésben kell részesíteni. A májfunkciót és a szérum CK-szintet monitorozni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: HMG-CoA reduktáz-gátlók, ATC kód: C10A A04

A fluvasztatin teljesen szintetikus koleszterinszint-csökkentő szer, kompetitív inhibitora a HMG-CoA reduktáz enzimnek, ami a HMG-CoA mevalonáttá alakulásáért felelős. A mevalonát a szterolok, így a koleszterin prekursora. A fluvasztatin fő hatását a májban fejti ki, és többnyire a két eritro-enantiomer racemátja, melyek közül az egyik fejti ki a farmakológiai hatást. A koleszterin bioszintézis gátlása csökkenti a májsejtek koleszterinszintjét, ami stimulálja az LDL-receptorok szintézisét, ezáltal fokozza az LDL-részecskék felvételét. Mindezen mechanizmusok végeredménye a plazma koleszterinszintjének csökkenése.

A Lescol/Lescol XL a hypercholesterinaemiás és kevert típusú dyslipidaemiás betegeknél csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin, az Apo-B- és trigliceridszinteket, és növeli a HDL-koleszterinszintet.

A IIa vagy IIb típusú hyperlipoproteinaemiás betegeken végzett 12, placebo-kontrollos vizsgálatban a Lescol-t 1621 betegnek adták monoterápiában, napi 20 mg-os, 40 mg-os és 80 mg-os (naponta kétszer 40 mg) adagolásban, legalább 6 héten keresztül. Egy 24 hetes analízisben a napi 20 mg-os, 40 mg-os és 80 mg-os adagok az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin, az Apo-B- és trigliceridszinteket dóziszfüggő csökkenését, illetve a HDL-koleszterinszint növekedését idézték elő (lásd 2. táblázat).

A Lescol XL-t több mint 800 betegnek adták három, 24 hetes aktív kezelési időtartamú pivotális vizsgálatban, és hatását a naponta egyszer vagy kétszer adott 40 mg Lescol-éval hasonlították össze. A napi egyszeri adagban adott 80 mg Lescol XL jelentősen csökkentette összkoleszterin-, az LDL-koleszterin, a triglicerid- és az Apo-B-szintet (lásd 2. táblázat).

A terápiás válasz két héten belül jól kimutatható volt, és a maximális válasz 4 héten belül kialakult. Négy hetes kezelés után az LDL-koleszterinszint medián csökkenése 38% volt, és a 24. héten (végpont) az LDL-koleszterinszint medián csökkenése 35% volt. A HDL-koleszterinszint jelentős növekedését szintén megfigyelték.

2. táblázat A lipid-paraméterek százalékos változásának mediánjai a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig
Placebo-kontrollos (Lescol) és aktív-kontrollos (Lescol XL) vizsgálatok

	Total-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
Adag	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Összes beteg										
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, naponta kétszer 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
Kiindulási 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, naponta kétszer 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 Tizenkét placebo-kontrollos vizsgálatból származó, Lescol-ra vonatkozó adatok

² Három 24 hetes, kontrollos vizsgálatból származó, Lescol XL 80 mg retard tablettára vonatkozó adatok

Az LCAS-vizsgálatban („Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study”) kvantitatív coronaria angiográfiával vizsgálták a fluvasztatinnak a koszorúerek atherosclerosisára gyakorolt hatását koszorúér-betegségben szenvedő és 3,0-4,9 mmol/l-es (115-190 mg/dl) kiindulási LDL-koleszterinszintű férfi- és nőbetegek (35-75 éves) esetén. Ebben a randomizált, kettős-vak, kontrollos klinikai vizsgálatban 429 beteget kezeltek napi 40 mg fluvasztatinnal vagy placebóval. A kvantitatív coronaria angiográfiát a vizsgálat megkezdésekor és 2,5 éves kezelés után értékelték, és az a 429 beteg közül 340-nél volt értékelhető. A fluvasztatin-kezelés 0,072 mm-rel lassította a koszorúerek atherosclerotikus lézióinak progresszióját (95%-os konfidencia intervallum a kezelés okozta különbségre: -0,1222-től -0,022 mm-ig) a 2,5 éves kezelés során a minimális érátmérő változása alapján mérve (fluvasztatin: -0,028 mm vs. placebo: -0,100 mm). Nem mutattak ki közvetlen összefüggést az angiográfiás leletek és a cardiovascularis események kockázata között.

A LIPS-vizsgálatban („Lescol Intervention Prevention Study”) a fluvasztatinnak a nemkívánt major kardiális eseményekre (Major Adverse Cardiac Event = MACE, azaz szívhalál, nem végzetes myocardialis infarctus és coronaria revascularisatio) gyakorolt hatását vizsgálták olyan, koszorúér-betegségben szenvedő betegeken, akik az első sikeres transzkatéteres koszorúér-kezelésen (percutan coronaria intervenció) estek át. A vizsgálatba olyan 18 és 80 év közötti férfi- és nőbetegeket vontak be, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az összkoleszterinszintje 3,5 és 7,0 mmol/l között volt (135-270 mg/dl).

Ebben a randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a 4 éven keresztül, naponta 80 mg dózisban adott fluvasztatin (n=844) szignifikánsan, 22%-kal (p=0,013) csökkentette az első MACE kockázatát a placebóhoz képest (n=833). A MACE mint elsődleges végpont a fluvasztatinnal kezelt betegek 21,4%-ában, míg a placebóval kezelt betegek 26,7%-ában fordult elő (abszolút kockázat különbség: 5,2%; 95% CI: 1,1-9,3). Ezek az előnyös hatások különösen figyelemre méltóak voltak a diabetes mellitusban és a több érre kiterjedő koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél.

Gyermekegyógyászati betegek

Heterozygota familiaris hypercholesterinaemiás gyermekek és serdülők

A Lescol és a Lescol XL hatásosságát és biztonságosságát heterozygota familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő 9-16 éves gyermekeknél és serdülőknél két, kétéves időtartamú, nyílt, nem kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték. 114 beteget (66 fiút és 48 lányt) kezeltek fluvasztatinnal, amit vagy napi 20 mg-tól napi kétszer 40 mg-ig terjedő dózisban adagolt Lescol kapszula vagy napi egyszer 1 Lescol XL 80 mg retard tablettá formájában adtak, az LDL-koleszterin-válasz alapján alkalmazott dózisémlési protokollt alkalmazva.

Az első vizsgálatba 29 olyan, 9-12 éves, prepubertás korú fiút vontak be, akiknek az LDL-koleszterinszintje az életkornak megfelelő 90-es percentilis felett volt, és az egyik szülőjük primer hypercholesterinaemiában szenvedett, és a családi anamnézisében korai ischaemiás szívbetegség vagy ín-xanthomák szerepeltek. A kiindulási LDL-koleszterinszintek átlaga 226 mg/dl volt, ami 5,8 mmol/l-nek felel meg (szélsőértékek: 137-354 mg/dl, ami 3,6-9,2 mmol/l-nek felel meg). Minden beteg kezelését napi 20 mg Lescol kapszulával kezdték, és a dózismódosítást 6 hetente végezték, napi 40 mg-ra, majd napi 80 mg-ra (naponta kétszer 40 mg-ra), hogy elérjék a 96,7-123,7 mg/dl-es (2,5 mmol/l-3,2 mmol/l-es) LDL-koleszterin célértéket.

A második vizsgálatba 85 olyan, 10-16 éves fiú- és lánybeteget válogattak be, akinek az LDL-koleszterinszintje > 190 mg/dl volt (ami 4,9 mmol/l-nek felel meg), vagy az LDL-koleszterinszintje > 160 mg/dl volt (ami 4,1 mmol/l-nek felel meg), és a koszorúér-betegség szempontjából egy vagy több kockázati tényezője volt, vagy az LDL-koleszterinszintje > 160 mg/dl volt (ami 4,1 mmol/l-nek felel meg), és igazolt LDL-receptor defektusa volt. A kiindulási LDL-koleszterinszintek átlaga 225 mg/dl volt, ami 5,8 mmol/l-nek felel meg (szélsőértékek: 148-343 mg/dl, ami 3,8-8,9 mmol/l-nek felel meg). Minden beteg kezelését napi 20 mg Lescol kapszulával kezdték, és a dózismódosítást 6 hetente végezték, napi 40 mg-ra, majd napi 80 mg-ra (Lescol 80 mg XL retard tabletta), hogy elérjék a < 130 mg/dl-es (3,4 mmol/l-es) LDL-koleszterin célértéket. Hetven beteg volt pubertás vagy postpubertás korban ($n=69$ betegnél értékelték a hatásosságát).

Az első vizsgálatban (prepubertás korban lévő fiúk) a Lescol 20-80 mg-os napi adagjai a plazma összkoleszterinszintet 21%-kal, a plazma LDL-koleszterinszintet 27%-kal csökkentették. Az elért LDL-koleszterinértékek átlaga 161 mg/dl volt, ami 4,2 mmol/l-nek felel meg (szélsőértékek: 74-336 mg/dl, ami 1,9-8,7 mmol/l-nek felel meg). A második vizsgálatban (pubertás vagy postpubertás korban lévő lányok és fiúk) a Lescol 20-80 mg-os napi adagjai a plazma összkoleszterinszintet 22%-kal, a plazma LDL-koleszterinszintet 28%-kal csökkentették. Az elért LDL-koleszterinértékek átlaga 159 mg/dl volt, ami 4,1 mmol/l-nek felel meg (szélsőértékek: 90-295 mg/dl, ami 2,3-7,6 mmol/l-nek felel meg).

Mindkét vizsgálatban a betegek többségénél (az első vizsgálatban 83%-nál, a második vizsgálatban 89%-nál) a maximális, napi 80 mg-os adagig emelték az adagot. A vizsgálat végpontjánál mindkét vizsgálatban a betegek 26-30%-a érte el a kitűzött < 130 mg/dl-es (3,4 mmol/l-es) LDL-koleszterin célértéket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Önkénteseknek éhgyomorral, oldat formájában, szájon át adva a fluvasztatin gyorsan és teljesen (98%) felszívódik. A Lescol XL 80 mg retard tabletta szájon át történő adását követően, és a kapszulával összehasonlítva, a fluvasztatin felszívódásának sebessége csaknem 60%-kal lassúbb, miközben a fluvasztatin tápcsatornában történő tartózkodási ideje mintegy 4 órával megnő. Étkezés után a vegyület felszívódása lassul.

Megoszlás

A fluvasztatin legfőbb hatását a májban fejt ki, amely egyúttal metabolizációjának fő szerve is. A szisztémás vérszintekből mért abszolút biohasznosulás 24%. A gyógyszer látszólagos megoszlási térfogata (V_z/f) 330 liter. A keringésben lévő gyógyszer több mint 98%-a plazmafehérjékhez kötődik, és ezt a kötődést sem a fluvasztatin koncentrációja, sem a warfarin, a szalicilsav vagy a gliburid nem befolyásolja.

Biotranszformáció

A fluvasztatin elsősorban a májban metabolizálódik. A vérben keringő fő komponensek a fluvasztatin és farmakológiailag inaktív N-dezizopropil-propionsav metabolit. A hidroxilált metabolitoknak van farmakológiai hatása, de ezek nem kerülnek a szisztémás keringésbe. A fluvasztatin biotranszformációja több alternatív citokróm P450 (CYP450) folyamat útján történhet, ezért a fluvasztatin metabolizmusa relatíve érzéketlen a CYP450 gátlására.

A fluvasztatin csak a CYP2C9 által metabolizált vegyületek metabolizmusát gátolta. Annak ellenére, hogy ezáltal a fluvasztatin és más CYP2C9 szubsztrátok, mint pl. a diklofenák, fenitoin, tolbutamid és warfarin között lehetséges kompetitív interakció, a klinikai adatok alapján ez az interakció nem valószínű.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ^3H -fluvasztatin adását követően a radioaktivitás kb. 6%-a a vizelettel, 93%-a a széklettel ürül, a kiválasztott össz-radioaktivitás kevesebb mint 2%-a származott a fluvasztatinból. Emberben a számított fluvasztatin plazma-clearance (Cl/f) $1,8 \pm 0,8$ l/perc. Napi 80 mg adása mellett a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációk nem mutatják a fluvasztatin akkumulációját. 40 mg Lescol per os adása után a fluvasztatin terminális kiürülési felezési ideje $2,3 \pm 0,9$ óra.

Farmakokinetikai jellemzők betegekben

Az átlagpopulációban a fluvasztatin plazma-koncentrációja a nemtől és életkortól független. Mindazonáltal nőknél és idős korban fokozott terápiás hatást észleltek. Mivel a fluvasztatin elsősorban az epével ürül és jelentős preszisztémás metabolizmuson megy keresztül, májelégtelenségben szenvedő betegekben fennáll a gyógyszer akkumulációjának a lehetősége (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Heterozygota familiaris hypercholesterinaemiás gyermekek és serdülők

Gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos vizsgálatok, beleértve a biztonságossági farmakológiai, genotoxicitási, ismételt dózistoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat, nem mutattak egyéb, a betegeket érintő kockázatokat, mint amelyek a farmakológiai hatásmechanizmus következtében várhatók. Számos olyan változást azonosítottak a toxicitási vizsgálatokban, melyek a HMG-CoA reduktáz gátlók esetében gyakoriak. A klinikai megfigyelések alapján már javasoltak a májfunkciós tesztek (lásd 4.4 pont). Az, állatkísérletek során észlelt egyéb toxicitások vagy az emberi alkalmazás tekintetében nem voltak jelentősek, vagy a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciós szintek mellett fordultak elő, ezért a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentőséggel bírnak. A koleszterinnek az embrió fejlődésében betöltött szerepére vonatkozó elméleti megfontolás ellenére az állatkísérletek nem utalnak a koleszterin embriotoxikus és teratogén potenciáljára.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Karton

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 20 mg kemény kapszula

Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 40 mg kemény kapszula

Lescol XL és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 80 mg retard tabletta

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Fluvasztatin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg fluvasztatin kapszulánként.

40 mg fluvasztatin kapszulánként.

80 mg fluvasztatin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

[A tagállam tölti ki]

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

[A tagállam tölti ki]

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 20 mg kemény kapszula

Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 40 mg kemény kapszula

Lescol XL és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 80 mg retard tabletta

Fluvasztatin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

[A tagállam tölti ki]

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

[A tagállam tölti ki]

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 20 mg kemény kapszula
Lescol és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 40 mg kemény kapszula
Lescol XL és egyéb járulékos elnevezések (lásd az I. Mellékletet) 80 mg retard tabletta

[Lásd az I. Mellékletet - A tagállam tölti ki]

Fluvasztatin

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet is észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lescol/Lescol XL és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lescol/Lescol XL szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lescol-t/Lescol XL-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lescol-t/Lescol XL-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A LESCOL/LESCOL XL ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Lescol/Lescol XL hatóanyaga a fluvasztatin, ami a sztatinoknak nevezett gyógyszerek családjába tartozik, amik lipidcsökkentő gyógyszerek. Ezek a gyógyszerek a vérben található zsírok (lipidek) szintjét csökkentik. Olyan betegek esetében alkalmazzák, akiknek az állapota önmagában diétával és testmozgással nem rendezhető.

- A Lescol/Lescol XL a felnőtteknél a vérben található zsírok, különösen az összkoleszterin és az úgynevezett „rossz” vagy LDL-koleszterin emelkedett szintjének kezelésére szolgál. Ezek emelkedett szintje növeli a szívbetegségek és az agyi érkatasztrófa (sztrók) kockázatát.
 - azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérében a koleszterin szintje magas
 - azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérében mind a koleszterin, mind a trigliceridek (egy másik fajta vérzsír) szintje magas.
- Kezelőorvosa felírhatja a Lescol-t/Lescol XL-t további súlyos szívbetegségek (pl. szívinfarktus) megelőzésére is olyan betegek esetében, akik a koszorúerek tágítása céljából már átestek szívkatóéteres kezelésen.

2. TUDNIVALÓK A LESCOL/LESCOL XL SZEDÉSE ELŐTT

Minden, kezelőorvosától kapott utasítást gondosan kövessen. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban lévő információktól.

A Lescol/Lescol XL szedése előtt olvassa el a következő információkat.

Ne alkalmazza a Lescol-t/Lescol XL-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a fluvasztatin-nátriumra vagy a Lescol-nak/Lescol XL-nek a betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg májbetegsége van, illetve ha bizonyos májenzimek (transzaminázok) szintjei tisztázatlan okból tartósan magasak.
- ha terhes vagy, ha szoptat (lásd „Terhesség és szoptatás”).

Ha ezek bármelyike fennáll Önnél, ne vegye be a Lescol-t/Lescol XL-t és tájékoztassa kezelőorvosát.

A Lescol/Lescol XL fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha előzőleg májbetegsége volt. A Lescol/Lescol XL-kezelés megkezdése előtt, a gyógyszer adagjának emelésekor és a kezelés ideje alatt különböző időközönként várhatóan májfunkciós vizsgálatokat végeznek majd Önnél, azért, hogy ellenőrizzék, nincsenek-e nemkívánatos hatások.
- ha vesebetegsége van.
- ha pajzsmirigy-betegsége (hipotiroidizmusa = csökkent pajzsmirigyműködése) van.
- ha egyéni vagy családi kórelőzményében izombetegségek szerepelnek.
- ha más lipidcsökkentő gyógyszerek szedése esetén izomproblémája volt.
- ha rendszeresen nagymennyiségű alkoholt fogyaszt.

A Lescol/Lescol XL szedésének megkezdése előtt tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét:

- ha súlyos légzési elégtelensége van.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, **tájékoztassa kezelőorvosát mielőtt bevenné a Lescol-t/Lescol XL-t.** Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a Lescol/Lescol XL felírása előtt.

A Lescol/Lescol XL és a 70 év feletti idősök

Ha Ön elmúlt 70 éves, előfordulhat, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja, fennállnak-e Önnél izombetegségekre hajlamosító tényezők. Ehhez Önnél speciális vérvizsgálatokra lehet szükség.

A Lescol/Lescol XL és a gyermekek/serdülők

A Lescol-t/Lescol XL-t nem vizsgálták és nem alkalmas 9 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére. A 9 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolással kapcsolatos tudnivalókat lásd a 3. pontban.

Nincsen tapasztalat a Lescol nikotinsavval, kolesztiraminnal vagy fibrátokkal kombinációban történő alkalmazásáról gyermekek és serdülők esetében.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Lescol/Lescol XL szedhető önmagában, vagy más – a kezelőorvosa által rendelt – koleszterinszint-csökkentő készítménnyel együtt is.

Ioncserélő (epesavkötő) gyanta (pl. kolesztiramin) bevitelét követően legalább 4 órát kell várnia mielőtt bevenné a Lescol-t/Lescol XL-t.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön az alább felsoroltak bármelyikét szedi:

- Ciklosporin (az immunrendszer működésének gyengítésére szolgáló gyógyszer).
- Fibrátok (pl. gemfibrozil), nikotinsav vagy epesavkötő szerek (a „rossz” koleszterin szintjének csökkentésére szolgáló gyógyszerek).
- Flukonazol (gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer).
- Rifampicin (antibiotikum).
- Fenitoin (epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer).
- Szájon át szedett véralvadástlók, mint a warfarin (vérrög kialakulásának veszélyét csökkentő gyógyszerek).
- Glibenklamid (cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer).

- Kolhicin (köszvény kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Lescol/Lescol XL egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Lescol/Lescol XL bevehető étkezésor, de attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Lescol-t/Lescol XL-t, ha terhes vagy szoptat, mivel a hatóanyag árthat a magzatnak, és nem ismert, hogy kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Amennyiben Ön terhes, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Lescol/Lescol XL szedésének megkezdése előtt. Alkalmazzon megbízható fogamzásgátló módszert a Lescol/Lescol XL szedésének teljes ideje alatt.

Ha a gyógyszer szedése alatt terhes lesz, hagyja abba a Lescol/Lescol XL szedését, és forduljon kezelőorvosához.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs arra vonatkozó információ, hogy a fluvasztatin befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Fontos információk a Lescol/Lescol XL egyes összetevőiről

[A tagállam tölti ki]

3. HOGYAN KELL SZEDNI A LESCOL-T/LESCOL XL-T?

Gondosan kövesse kezelőorvosa utasításait. Ne szedjen többet a javasolt adagnál.

Kezelőorvosa alacsony koleszterintartalmú diétát is javasolni fog Önnek. Ezt a Lescol/Lescol XL szedésének ideje alatt be kell tartani.

Mennyi Lescol-t/Lescol XL-t vegyen be

- Az adag felnőtteknek napi 20-80 mg között változhat, attól függően, hogy milyen mértékű koleszterinszint csökkenés elérésére van szükség. Kezelőorvosa 4 hetes vagy hosszabb időközönként módosíthatja az adagolást.
- Gyermekek (9 éves és idősebb) esetén a szokásos kezdő adag napi 20 mg. A legnagyobb napi adag 80 mg. Kezelőorvosa 6 hetes időközönként módosíthatja az adagolást.

Kezelőorvosa pontosan megmondja Önnek, hány kapszula vagy tablettát Lescol-t/Lescol XL-t kell bevennie.

Attól függően, hogy miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa kisebb vagy nagyobb adagot is előírhat.

Mikor kell a Lescol-t/Lescol XL-t bevenni

Ha Lescol-t szed, adagját este vagy lefekvéskor vegye be.

Ha a Lescol-t naponta kétszer szedi, vegyen be egy kapszulát reggel és egyet este vagy lefekvéskor.

Ha Lescol XL tablettát szed, adagját a nap folyamán bármikor beveheti.

A Lescol/Lescol XL bevehető étkezésor vagy attól függetlenül. Egy pohár vízzel, egészben nyelje le.

Ha az előírtnál több Lescol-t/Lescol XL-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több Lescol-t/Lescol XL-t vett be, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Orvosi kezelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Lescol-t/Lescol XL-t

Vegyen be egy adagot, amint eszébe jut. De ne vegye azt be, ha a következő adag bevételéig kevesebb, mint 4 óra van hátra. Ebben az esetben a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Lescol/Lescol XL szedését

A kezelés kedvező hatásainak fenntartása érdekében ne hagyja abba a Lescol/Lescol XL szedését, csak ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Folyamatosan, utasítás szerint kell szednie a Lescol-t/Lescol XL-t, hogy a „rossz” koleszterin szintje alacsonyan legyen tartható. A Lescol/Lescol XL nem gyógyítja a betegséget, de segíti azt kontroll alatt tartani. Állapota ellenőrzése érdekében rendszeresen ellenőrizni kell a koleszterinszintjét.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Lescol/Lescol XL is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteg esetében jelentkezik

Gyakori: 100-ból 1-10 beteg esetében jelentkezik

Nem gyakori: 1000-ból 1-10 beteg esetében jelentkezik

Ritka: 10 000-ből 1-10 beteg esetében jelentkezik

Nagyon ritka: 10 000-ből kevesebb mint 1 beteg esetében jelentkezik

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Egyes ritkán, illetve nagyon ritkán előforduló mellékhatások súlyosak lehetnek: azonnal kérjen orvosi segítséget.

- ha megmagyarázatlan izomfájdalmat, -nyomásérzékenységet vagy izomgyengeséget érez. Ezek egy esetlegesen súlyos izomszövet-szétesés korai jelei lehetnek. Ez azonban elkerülhető, ha kezelőorvosa a fluvasztatin-kezelést a lehető leghamarabb leállítja. Ezeket a mellékhatásokat az ugyanebbe a gyógyszercsoportba (sztatinok) tartozó más gyógyszereknél is észlelték.
- ha szokatlan fáradékonyság vagy láz, a bőr és a szem sárgasága, a vizelet sötét elszíneződése jelentkezik (májgyulladás jelei).
- ha bőrreakcióra utaló tünetek lépnek fel, például bőrkiütés, csalánkiütés, vörösség, viszketés, az arc, a szemhéjak és az ajkak megdagadása.
- ha a bőre megdagad, nehézlégzés, szédülés jelentkezik (súlyos allergiás reakció tünetei).
- ha átlagosnál könnyebben kialakuló vérzést, véraláfutást észlel (a vérlemezkék számának csökkenésére utaló jelek).
- ha vörös vagy lila színű bőrelváltozásokat tapasztal (érgyulladás jelei).
- ha vörös foltok jelennek meg, főként az arcon, ami fáradtsággal, lázzal, hányingerrel és étvágycsökkenéssel társulhat (lupusz eritematózus-szerű reakciók).
- ha erős fájdalmat érez a has felső részében (hasnyálmirigy-gyulladás jele).

Haladéktalanul tájékoztassa orvosát, ha ezek bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások: szóljon kezelőorvosának, ha ezek aggasztják Önt.

Gyakori:

Alvászavar, fejfájás, gyomorpanasz, hasi fájdalom, émelygés.

Nagyon ritka:

A kezek és a lábak bizsergése vagy zsibbadása, az érzékelés csökkenése, zavara.

Egyéb lehetséges mellékhatások

- Alvászavarok, köztük álmatlanság és lidérces álmok
- Emlékezetkiesés
- Szexuális zavarok
- Depresszió
- Légzési zavarok, köztük tartós köhögés és/vagy légszomj vagy láz

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A LESCOL-T/LESCOL XL-T TÁROLNI?

[A tagállam tölti ki]

A Lescol/Lescol XL gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő [A tagállam tölti ki] után ne szedje a Lescol-t/Lescol XL-t.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Lescol/Lescol XL

- A készítmény hatóanyaga a fluvasztatin-nátrium.
A Lescol 20 mg kapszula 21,06 mg fluvasztatin-nátriumot tartalmaz kapszulánként, ami 20 mg fluvasztatin szabad savval egyenértékű.
A Lescol 40 mg kapszula 42,12 mg fluvasztatin-nátriumot tartalmaz kapszulánként, ami 40 mg fluvasztatin szabad savval egyenértékű.
A Lescol XL 80 mg retard tabletta 84,24 mg fluvasztatin-nátriumot tartalmaz retard tablettánként, ami 80 mg fluvasztatin szabad savval egyenértékű.
- A Lescol 20 mg kapszula egyéb összetevői:
[A tagállam tölti ki]

Milyen a Lescol/Lescol XL készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

[Lásd az I. Mellékletet - A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

20 mg and 40 mg-os kapszula

<u>Tagállam</u>	<u>Gyógyszer</u>
Ausztria, Belgium, Ciprus, Csehország, Dánia, Finnország, Franciaország, Görögország, Izland, Írország, Olaszország, Málta, Norvégia, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Spanyolország, Svédország, Egyesült Királyság	Lescol
Németország, Luxemburg	Locol
Ausztria	Fluvastatin Novartis
Franciaország	Fractal
Németország	Cranoc
Olaszország	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugália	Cardiol, Canef
Spanyolország	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg-os kapszula

<u>Tagállam</u>	<u>Gyógyszer</u>
-----------------	------------------

Bulgária, Észtország, Magyarország, Szlovénia	Lescol
---	--------

80 mg-os retard tabletta

<u>Tagállam</u>	<u>Gyógyszer</u>
Észtország, Bulgária, Ciprus, Csehország, Görögország, Magyarország, Írország, Lettország, Litvánia, Málta, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Szlovénia, Egyesült Királyság	Lescol XL
Dánia, Finnország, Izland, Norvégia, Svédország	Lescol Depot
Ausztria, Németország	Fluvastatin Novartis
Ausztria	Lescol MR
Belgium	Lescol Exel
Franciaország	Lescol LP
Németország, Luxemburg	Locol
Olaszország	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugália	Cardiol XL, Canef
Spanyolország	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

[A tagállam tölti ki]