

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDI,
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEK</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austrija	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austrija	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austrija	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austrija	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austrija	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austrija	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Beļģija	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	1800 Vilvoorde Beļģija				
Beļģija	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Beļģija	Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Vācija	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Vācija	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Kipra	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Kipra	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Kipra	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Čehijas Republika	Lescol 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Čehijas Republika	Lescol 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle	Lescol XL	80 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

	Čehijas Republika				
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dānija	Lescol	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dānija	Lescol	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dānija	Lescol Depot	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Somija	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Somija	Lescol XL	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Somija	Lescol 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Somija	Lescol 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Somija	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Novartis Pharma S.A.S.	LESCOL 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francija				
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francija	LESCOL 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francija	Fractal 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francija	Fractal 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francija	Lescol LP 80 mg	80 mg	Apvalkotā ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francija	Fractal LP 80 mg	80 mg	Apvalkotā ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Vācija	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Vācija	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	Vācija				
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Vācija	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Vācija	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Vācija	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Vācija	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grieķija	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grieķija	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grieķija	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	1114 Budapest Ungārija				
Ungārija	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Ungārija	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dānija	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dānija	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dānija	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai

	Surrey GU16 7SR Lielbritānija				
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Itālija	Lescol	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Itālija	Lescol	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itālija	Lipaxan	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itālija	Lipaxan	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itālija	Primesin	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itālija	Primesin	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Itālija	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Itālija	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

Itālija	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Itālija	Lescol 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Itālija	Lipaxan 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Itālija	Primesin 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Somija	Lescol XL 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Somija	Lescol XL	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited	Lescol	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija				
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lescol	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lescol XL	80 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvēģija	LESCOL	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvēģija	LESCOL	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvēģija	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nīderlande	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	6824 DP Arnhem Nīderlande				
Nīderlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nīderlande	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Vācija	Lescol	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Lescol	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Lescol XL	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Lescol	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Lescol	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado	Cardiol 20	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	Portugāle				
Portugāle	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugāle	Cardiol 40	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Canef	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Canef	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Lescol XL	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Cardiol XL	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Canef 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai

	Portugāle				
Rumānija	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	LESCOL 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	LESCOL 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	LESCOL XL	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Čehijas Republika	Lescol 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Čehijas Republika	Lescol 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Čehijas Republika	Lescol XL 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A.	Lescol 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija				
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Lescol 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Liposit 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Liposit 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Vaditon 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Vaditon 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spānija	Digaril 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spānija	Digaril 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid	Lymetel 20 mg	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	Spānija				
Spānija	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spānija	Lymetel 40 mg	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Spānija	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Spānija	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Spānija	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Zviedrija	Lescol	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Novartis Sverige AB	Lescol	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

	Box 1150 18311 Täby Zviedrija				
Zviedrija	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Zviedrija	Lescol Depot	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Ilgstošās darbības tablete	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO SNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU
AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LESCOL UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Lescol – pilnībā sintētiskas holesterīna līmeni pazeminošas zāles – ir konkurējošs *HMG-CoA* reduktāzes inhibitors. Šī reduktāze nodrošina *HMG-CoA* pārvēršanu mevalonātā – sterīnu, tostarp holesterīna, prekursorā. *Lescol IR* (tūlītējas iedarbības *Lescol*) 20 mg un 40 mg kapsulas pirmoreiz tika reģistrētas 1993. gadā. Pirmā reģistrācijas apliecība tika izsniegta *Lescol XL* (ilgstošas iedarbības *Lescol*) 80 mg tabletēm 2000. gadā. *Lescol* 20 mg, 40 mg ir cietas želatīna kapsulas, bet *Lescol* 80 mg ir modificētas darbības apvalkota tablete.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks *Novartis* pabeidza Eiropas Savienības Darba dalīšanas projekta (*EU Work Sharing Project*) izstrādi pediatrijas formulējumam 2007. gada 24. jūlijā. Atsauces dalībvalsts bija Vācija (*BfArM*). Saskaņā ar procedūru, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza apstiprināto pediatriko formulējumu visām Eiropas Savienības dalībvalstīm.

Lescol bija iekļautas *CMD(h)* saskaņā ar grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 30. panta 2. punktu izveidotajā saskaņojamo zāļu aprakstu sarakstā. Kvalitātes aspektu saskaņošana nebija šīs saskaņā ar 30. pantu veiktās procedūras daļa.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

- **Primāra hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija**

CHMP vienojās ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, ka indikāciju apakšpunktā nav jāiekļauj papildu paziņojumi par atsevišķu lipoproteīnu traucējumu (piemēram, ģimenes hiperholesterinēmijas homozigoto variantu un citu tipu saskaņā ar Fredriksona klasifikāciju ar dominējošu hipertrigliceridēmiju vai sekundāro hiperholesterinēmijas formu) izslēgšanu. *CHMP* piekrita arī reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumam neiekļaut indikāciju apakšpunktā ieteikumu novērtēt sekundārās hiperholesterinēmijas cēloņus. Reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikums iekļaut diētas un citu pasākumu (piemēram, fiziskas slodzes, svara samazināšanas) ietekmi arī tika uzskatīts par pieņemamu, jo bija atbilstīgs citu statīna grupas zāļu aprakstu tekstiem.

CHMP vienojās par šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātu šīs indikācijas formulējumu:

“Pieaugušo ar primāru hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju ārstēšanai – kā papildinājums diētai, kad atbildes reakcija uz diētu un citiem nefarmakoloģiskiem ārstēšanas veidiem (piemēram, fizisko slodzi, svara samazināšanu) ir nepietiekama.”

Bērnu mērķgrupa

Atklātais plānojums un placebo kontroles grupas trūkums neļāva saņemt pārliecinošu slēdzienu par iedarbīgumu un drošību bērniem dažu metodoloģisku ierobežojumu dēļ. Turklāt pediatrikās indikācijas neapstiprināja Eiropas Savienības Pediatrijas darba dalīšanas projektā un netika iesniegti jauni klīniskie dati šai 30. panta procedūrai. Tādēļ *CHMP* vienojās, ka pieejamie klīniskie dati nav uzskatāmi par adekvātu informāciju, lai atbalstītu pediatrikas indikācijas formulējumu.

- **Nopietnu sirdsdarbības traucējumu sekundāra profilakse pieaugušajiem ar koronāro sirds slimību (KSS) pēc perkutānas koronāras intervences (PKI)**

Sekundārās profilakses indikācija pacientiem pēc PKI ir balstīta uz *Lescol* intervences profilakses pētījumu (*LIPS*). *LIPS* (pētījums *LES-EUR-01*) veica, lai noteiktu, vai fluvastatīna terapija samazināja ilgtermiņa nopietnu nevēlamu sirdsdarbības traucējumu (*MACE*) (t. i., sirds slimības izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta (MI) un koronārās revaskularizācijas) risku KSS pacientiem pēc sekmīgas PKI. *MACE* novēroja 21,4 % pacientu grupā, kurā lietoja fluvastatīnu, bet placebo grupā – 26,7 % pacientu. Pamatojoties uz *Cox* regresijas analīzi, *MACE* riska attiecība tika novērtēta ar 0,78, kas ekvivalenta statistiski nozīmīgam *MACE* riska samazinājumam par 22 % pacientiem, kurus ārstēja *Lescol* grupā, salīdzinājumā ar placebo grupu. Sirds slimības izraisītas nāves riska attiecība (0,53) un

sirds slimības izraisītas nāves un neletāla MI riska attiecība (0,69) arī bija mazāka par 1, bet pētījuma mērķis nebija vērtēt šos rādītājus. Šis rezultāts nebija atkarīgs no sākotnējā kopējā holesterīna līmeņa.

Kopumā *Lescol* bija drošas un labi panesamas un novērotais nekaitīguma profils atbilda zināmajam nevēlamo blakusparādību profilam.

CHMP vienojās par šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātu šīs indikācijas formulējumu: ***“Nopietnu nevēlamu sirdsdarbības traucējumu sekundāra profilakse pieaugušajiem ar koronāro sirds slimību pēc perkutānas koronāras intervences (skatīt 5.1. apakšpunktu).”***

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

- **Primāra hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija**

Ieteicamā sākumdeva

CHMP vienojās, ka piedāvātā sākumdeva 40 mg pacientiem, kuriem nepieciešama *ZBL-H* (zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna) samazināšana par $\geq 25\%$, ir pamatota ar iesniegtajiem klīniskajiem datiem. Vērtējot iedarbīgumu, 80 mg deva sniedza drošu *ZBL-H* pazeminājumu vismaz par 30 %, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, 24 nedēļu laikā. Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto apvienoto *Lescol IR* un *Lescol XL* klīnisko pētījumu datu bāzu reģistrācijas pētījumu analīze parādīja, ka varbūtība iegūt *ZBL-H* pazeminājumu par $\geq 25\%$, lietojot fluvastatīna 20 mg dienas devu, bija neliela. Arī relatīvais *ZBL-H* samazinājums ir līdzīgs dažādiem sākotnējiem *ZBL-H* līmeņiem. Tādēļ *CHMP* ieteica, ka sākumdeva 40 mg, ko palielina līdz 80 mg dienā, ņemot vērā pacienta atbildes reakciju, būtu atbilstošāka no iedarbīguma un drošuma viedokļa. Turklāt tas atbilst visu citu statīna zāļu devu ieteikumiem.

CHMP vienojās par šādu elastīgas 40–80 mg sākumdevas formulējumu:

“Ieteicamā deva ir 20–80 mg dienā. Pacientiem, kuriem nepieciešams ZBL-H samazinājums līdz mērķim <25 %, 20 mg sākumdevu var lietot kā vienu kapsulu vakarā. Pacientiem, kuriem nepieciešams ZBL-H samazinājums līdz mērķim $\geq 25\%$, ieteicamā sākumdeva ir 40 mg kā viena kapsula vakarā. Devu var palielināt līdz 80 mg dienā, lietojot kā vienu devu (vienu Lescol XL tableti) jebkurā dienas laikā vai kā vienu 40 mg kapsulu divas reizes dienā (vienu no rīta un vienu vakarā).”

Vienlaikus ārstēšana ar citām zālēm, kas maina lipīdu līmeni

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza publicētus datus, lai atbalstītu *Lescol/Lescol XL* iedarbīgumu un drošumu kombinācijā ar nikotīnskābi, holestiramīnu vai fibrātiem. Tomēr pacientiem, kuri saņēma citus *HMG-CoA* reduktāzes inhibitorus kopā ar fibrātiem vai niacīnu, novēroja paaugstinātu miopātijas risku, tādēļ šādas kombinācijas jālieto piesardzīgi.

CHMP uzskatīja par pieņemamu šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvāto formulējumu:

“Lescol ir iedarbīgas monoterapijā. Ja Lescol lieto kombinācijā ar holestiramīnu vai citiem rezīniem, tās jālieto vismaz četras stundas pēc rezīna, lai novērstu nozīmīgu mijiedarbību, rezīnam saistot zāles. Gadījumā, kad nepieciešama vienlaikus lietošana ar fibrātiem vai niacīnu, rūpīgi jāizvērtē vienlaicīgas ārstēšanas risks un ieguvums (informāciju par lietošanu kopā ar fibrātiem vai niacīnu skatīt 4.5. apakšpunktā).”

- **Nopietnu sirdsdarbības traucējumu sekundāra profilakse pieaugušajiem ar koronāro sirds slimību (KSS) pēc perkutānas koronāras intervences (PKI)**

Sekundāras KSS profilakses indikācijas gadījumā pacientiem pēc transkatetrālas ārstēšanas/PKI 80 mg devu parasti piedāvāja kā adekvātu. *LIPS* pētījumā, kas bija šīs indikācijas pamatā, kā sākumdevu lietoja 80 mg fluvastatīna dienā (t. i., *Lescol IR* 40 mg divreiz dienā).

CHMP piekrita šādam reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātajam formulējumam:

“Pacientiem ar koronāro sirds slimību pēc perkutānas koronāras intervences piemērotā dienas deva ir 80 mg.”

Zāļu ieņemšanas laiks un ēdienreizes

Ieteikums, ka *Lescol* kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, ir plaši pieņemts Eiropas Savienības dalībvalstīs.

Devas titrēšanas intervāli

Dati par *ZBL-H* pazemināšanos dažādos laika posmos, kas iegūti *Lescol XL* reģistrācijas programmas summārajā iedarbīguma analizē, atbalsta šādu ieteikumu:

“Maksimālā lipīdu līmeni pazeminošā iedarbība, lietojot norādīto devu, tiek sasniegta četru nedēļu laikā. Devas piemērošana jāveic ar četru nedēļu vai ilgāku intervālu.”

Īpašas pacientu grupas

Bērni un pusaudži

Nelielās izmaiņas Darba dalīšanas projekta formulējumā ataino pediatrikos datus un tika uzskatītas par pieņemamām.

CHMP vienojās par šādu formulējumu:

“Bērni un pusaudži ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Lescol/Lescol XL deviņus gadus veciem un vecākiem bērniem un pusaudžiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju, pacientam jānozīmē standarta holesterīna līmeni pazeminoša diēta, kas jāturpina ārstēšanas laikā.

Ieteiktā sākumdeva ir viena 20 mg Lescol kapsula. Devas pielāgošana jāveic ar sešu nedēļu intervālu. Devas jāpielāgo individuāli atbilstoši sākotnējam ZBL-H līmenim un lai sasniegtu ieteicamo ārstēšanas mērķi. Maksimālā nozīmējamā dienas deva ir 80 mg kā 40 mg Lescol kapsulas divreiz dienā vai viena Lescol 80 mg tablete vienreiz dienā.

Fluvastatīna lietošana bērniem un pusaudžiem kombinācijā ar nikotīnskābi, holestīramīnu vai fibrātiem nav pētīta.

Lescol/Lescol XL ir pētītas tikai deviņus gadus veciem un vecākiem bērniem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju.”

Gados vecāki pacienti

Devu ieteikumi gados vecākiem pacientiem ir saskanīgi dalībvalstīs, norādot, ka devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Formulējums, ka *Lescol/Lescol XL* ir kontrindicētas pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai ar neizskaidrojamu, pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni, ir ietverts šajā 4.2. apakšpunktā, kā arī 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Lescol apvienotās klīnisko pētījumu datu bāzes un *ALERT* pētījuma analīzes, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks, deva papildu datus par 40–80 mg fluvastatīna iedarbīgumu un drošumu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr vēl aizvien nav iespējams izdarīt atbilstošus secinājumus par labvēlīgu ieguvumu un riska samēru par 40 mg lielākām devām smagu nieru darbības traucējumu gadījumā, jo tiešs devas-zāļu koncentrācijas salīdzinājums, lietojot 40 mg un 80 mg *Lescol* dienā, nebija iespējams, turklāt pētījuma pacientu populācija ar smagiem nieru darbības traucējumiem bija ierobežota. Tomēr pieejamie dati liecina, ka nav nopietnu bažu par *Lescol* drošumu, salīdzinot ar placebo, visu nieru funkciju kategorijām. Tādēļ nav nepārprotamu iemeslu, lai par 40 mg lielākas devas būtu kontrindicētas smagu nieru darbības traucējumu gadījumā, bet būtu atbilstošāk uzsākt šo lielo devu lietošanu piesardzīgi.

Pamatojoties uz *CHMP* ieteikumu, apstiprināja šādu piedāvāto formulējumu:

“Nieru darbības traucējumi

Lescol/Lescol XL izvada caur aknām, mazāk par 6 % lietotās devas izdalās urīnā. Fluvastatīna farmakokinētika pacientiem ar viegļiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem nemainās. Tādēļ šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr, ņemot vērā, ka pieredze par devu, kas pārsniedz 40 mg dienā, lietošanu smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss <0,5 ml/s vai 30 ml/min.) ir ierobežota, šādu devu lietošana jāsaik piesardzīgi.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Visās Eiropas Savienības dalībvalstīs ir vienots uzskats par *Lescol/Lescol XL* kontrindikācijām pacientiem ar paaugstinātu jutību pret fluvastatīnu vai jebkuru palīgvielu un pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai neizskaidrotu pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni. Ņemot vērā teratogenitātes iespējamību statīniem kā zāļu grupai, tika secināts, ka ieguvumu un riska samērs statīnu, tostarp fluvastatīna, lietošanai grūtniecēm ir uzskatāms par negatīvu, un kontrindikācija grūtniecības gadījumā ir pamatota.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CHMP secināja, ka ir pamatoti saglabāt ieteikumus par aknu funkciju testēšanu, kas ieviesti klīniskajā praksē pēdējās desmitgades/pēdējo desmitgažu laikā, lai gan pēc tam dažādi eksperti izteikuši iebildumus pret transamināžu regulāru kontroli.

Piedāvātais ieteikumu teksts par skeleta muskuļiem ataino formulējumu, kas šobrīd ir ieviests lielākajā daļā Eiropas Savienības dalībvalstu un ir saskaņā ar dažādajiem publicētajiem ieteikumiem par brīdinājumiem un piesardzību attiecībā uz skeleta muskulatūru. Informācija, ka pēcreģistrācijas periodā ziņots par atsevišķiem miopātijas gadījumiem, lietojot vienlaikus fluvastatīnu un ciklosporīnu, un informācija par fluvastatīna un kolhicīnu vienlaicīgu lietošanu bija iekļauta reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumā, un *CHMP* to atbalstīja. Īpaša norāde par lietošanu pēc sirds transplantācijas un vienlaikus ar ciklosporīnu šķiet pietiekami pamatota ar vispārējo paziņojumu par imūnsupresīvām zālēm.

Pamatojoties uz Farmakovigilances darba grupas (*PhVWP*) ziņojumu par saistību ar *HMG CoA* reduktāzes inhibitoriem, šo apakšpunktu precizēja, iekļaujot arī intersticiālu plaušu slimību. *CHMP* vienojās par piedāvāto formulējumu lietošanai bērniem saskaņā ar formulējumu, par kuru tika panākta vienošanās Eiropas Savienības Darba dalīšanas projekta laikā.

Nav pieejami klīniskie dati par *Lescol* lietošanu pacientiem ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (*HoFH*), un tas ir norādīts šajā apakšpunktā.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbībai ar uzturu ir ierobežojums tikai attiecībā uz greipfrūtu sulu.

4.6. apakšpunkts – Grūtniecība un zīdīšanas periods

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, ka kontrindikācija ir medicīniski pamatota, jo nevar tikt izslēgts statīnu izraisītais kaitējums auglim (vai ar krūti barojamam jaundzimušajam). Tika iekļauti ieteikumi, ka potenciāli auglīgām sievietēm jālieto iedarbīga kontracepcija un ka ārstēšana jāpārtrauc sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība *Lescol/Lescol XL* lietošanas laikā.

Lielākajā daļā Eiropas Savienības dalībvalstu *Lescol/Lescol XL* ir kontrindicētas ar krūti barojošām sievietēm, un reģistrācijas apliecības īpašnieks iekļāva šo informāciju.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus

Tika iekļauts paziņojums, ka nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Minētās nevēlamās blakusparādības ir konsekventi iekļautas Eiropas Savienības dalībvalstu zāļu aprakstos, izņemot anafilaktisku reakciju, ko iekļāva nesen. Zāļu apraksts tika precizēts arī saskaņā ar *CHMP* Farmakovigilances darba grupas ziņojumu par *HMG CoA* reduktāzes inhibitoriem, lai iekļautu

šādas nevēlamas blakusparādības, kas novērotas, lietojot dažus statīnus: miega traucējumi, tostarp bezmiegs un murgi, atmiņas zudums, seksuāla disfunkcija, depresija, intersticiāla plaušu slimība atsevišķos gadījumos, jo īpaši ilgstošas terapijas gadījumā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iekļāva arī Eiropas Savienības Darba dalīšanas projekta atzinumu.

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Vispārējo ieteikumu kontrolēt aknu funkciju un KK (kreatīnkināzes) līmeni atzina par pieņemamu pieeju, ņemot vērā, ka statīna pārdozēšanas gadījumā iespējama iedarbība uz aknām un muskuļiem. Plašāki ieteikumi par “atbalsta pasākumiem” atbilstošā gadījumā varētu ietvert gastrointestinālas dekontaminācijas pasākumus.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Ņemot vērā dažādu dalībvalstu sniegto dislipidēmijas klīnisko pētījumu datu neviendabīgumu, tika piedāvāta koncentrēta pieeja, iekļaujot datus par *Lescol IR* no apvienotajiem placebo kontrolētajiem klīniskajiem pētījumiem un no *Lescol XL* izstrādes programmas. Lai uzlabotu informācijas skaidrību un atvieglotu tās izmantojamību, abu programmu rezultātus 24. nedēļā apvienoja vienā tabulā, ierobežojot teksta atkārtošanas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut lipoproteīnu un koronārās aterosklerozes pētījuma (*LCAS*) klīnisko pētījumu datu kopsavilkumu ar norādi, ka angiogrāfisko konstatējumu nozīmīgums nebija zināms.

Lielākajā daļā dalībvalstu veicamo *Lescol* intervences profilakses pētījumu (*LIPS*) klīnisko pētījumu datu kopsavilkums izrādījās koncentrētākais, tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja to iekļaut. Tika pievienota informācija, ka pētījums veikts ar pacientiem pēc PKI.

Pediatriskā informācija no Eiropas Savienības Darba dalīšanas projekta arī tika iekļauta ar nelieliem redakcionāliem labojumiem.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka formulējumam.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību

Procedūras laikā reģistrācijas apliecības īpašniekam tika pieprasīts sniegt šā apakšpunkta kopsavilkumu, īsumā un skaidri aprakstot preklīnisko pētījumu rezultātus saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikums tika uzlabots, un *CHMP* secināja, ka tas ir pieņemams.

“Standarta pētījumi, tostarp farmakoloģiskās drošības, genotoksicitātes, atkārtotu devu toksicitātes, kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumi neuzrādīja pacientam citus riskus, kā tikai tos, kas tika paredzēti farmakoloģiskā darbības mehānisma dēļ. Toksicitātes pētījumos konstatētas dažādas izmaiņas, kas ir kopīgas ar HMG CoA reduktāzes inhibitoriem. Pamatojoties uz klīniskajiem novērojumiem, jau tika ieteikti aknu funkciju testi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Cita dzīvniekiem novērotā toksicitāte bija nenožīmīga, lietojot preparātu cilvēkiem, vai arī tika pierādīta tādu iedarbības līmeņu gadījumā, kas ievērojami pārsniedz maksimālo iedarbības līmeni cilvēkiem, liecinot par mazu saistību ar klīnisku lietošanu. Neraugoties uz teorētiskiem apsvērumiem par holesterīna nozīmi embrija attīstībā, pētījumi ar dzīvniekiem neapstiprināja fluvastatīna embriotoksisko un teratogēno ietekmi.”

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas komitejā,

CHMP ieteica izdarīt izmaiņas *Lescol* un radniecīgu nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecībās, un šo zāļu apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā (skat. I pielikumu).

CHMP secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati atbalsta šādas indikācijas:

- primāras hiperholesterinēmijas vai jauktas dislipidēmijas ārstēšanai kā papildinājums diētai, kad atbildes reakcija uz diētu un citiem nemedikamentoziem ārstēšanas veidiem (piemēram, fizisko slodzi, svara samazināšanu) ir nepietiekama.
- Nopietnu nevēlamu sirdsdarbības traucējumu sekundāra profilakse pieaugušajiem ar koronāro sirds slimību pēc perkutānām koronārām intervencēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati, kas bija paredzēti indikācijas "*Lescol/Lescol XL ir indicētas koronārās aterosklerozes palēnināšanai pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju un koronāro sirds slimību*" atbalstam, nebija klīniski jēgpilni, tādēļ nevar noteikt pozitīvu ieguvumu un riska attiecību.

Vērtējot pediatrikos datus Eiropas Savienības Darba dalīšanas procedūrā, pediatrikā indikācija netika apstiprināta. Tā kā šajā saskaņošanai paredzētajā pārskatīšanā netika iesniegti jauni dati, CHMP apstiprināja, ka šajā pārskatīšanas procedūrā saskaņā ar 30. pantu pediatriko indikāciju nevar apstiprināt. Tomēr atbilstošs formulējums par bērnu mērķgrupu tika iekļauts apakšpunktos, par kuriem vienojās Eiropas Savienības Darba dalīšanas procedūrā; 4.2., 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Tā kā pieejamie dati liecina, ka, salīdzinot ar placebo, *Lescol* nerada nopietnas bažas par drošību visām nieru funkciju kategorijām, CHMP vienojās, ka par 40 mg lielākām devām nevajadzētu būt kontrindicētām smagu nieru darbības traucējumu gadījumā, tomēr šādu lielu devu lietošana būtu jāuzsāk piesardzīgi. Attiecībā uz 5.3. apakšpunktu "Preklīniskie dati par drošību" reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums tika uzlabots, un CHMP secināja, ka tas ir pieņemams.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg cietās kapsulas

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 40 mg cietās kapsulas

Lescol XL un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 80 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela: fluvastatīns (*fluvastatin*) (fluvastatīna nātrija sāls veidā).

Viena Lescol kapsula satur 21,06 mg fluvastatīna nātrija sāls, kas atbilst 20 mg brīvas fluvastatīna skābes vai 42,12 mg fluvastatīna nātrija sāls, kas atbilst 40 mg brīvas fluvastatīna skābes.

Viena Lescol XL ilgstošās darbības tablete satur 84,24 mg fluvastatīna nātrija sāls, kas atbilst 80 mg brīvas fluvastatīna skābes.

Palīgvielas:

[Aizpilda nacionāli]

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas

Cietās kapsulas

Ilgstošās darbības tabletes

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dislipidēmija

Primāras hiperholesterinēmijas vai kombinētas dislipidēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem kā papildus līdzeklis diētai, kad atbildreakcija uz diētu un citām nefarmakoloģiskajām ārstēšanas metodēm (piemēram, fizisko slodzi, ķermeņa masas samazināšanu), ir nepietiekama.

Koronārās sirds slimības sekundāra profilakse

Nozīmīgu kardiālu traucējumu sekundārai profilaksei pieaugušajiem ar koronāro sirds slimību pēc perkutānas koronārās intervences (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Pieaugušie

Dislipidēmija

Pirms sākt ārstēšanu ar Lescol/Lescol XL, pacientiem jābūt sākušiem ievērot standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai, kas jāturpina ievērot ārstēšanas laikā.

Sākmdeva un balstdeva jāpielāgo individuāli, vadoties pēc sākotnējās ZBL-H koncentrācijas un sasniedzamā ārstēšanas mērķa.

Ieteicamais devu intervāls ir 20-80 mg. Pacientiem, kuriem ZBL-H nepieciešams samazināt līdz sākumlīmenim par < 25%, var izmantot 20 mg sākumdevu kā vienu kapsulu vakarā. Pacientiem, kuriem ZBL-H nepieciešams samazināt līdz sākumlīmenim par ≥ 25%, ieteicamā sākumdeva ir 40 mg kā viena kapsula vakarā. Devu var titrēt līdz 80 mg dienā, lietojot vienā reizē (viena Lescol XL

ilgstošās darbības tablete jebkurā dienas laikā vai kā vienu 40 mg kapsulu divas reizes dienā (viena kapsula no rīta un viena kapsula vakarā).

Maksimālā lipīdu līmeni pazeminošā iedarbība ar minēto devu tiek sasniegta 4 nedēļu laikā. Deva jāpielāgo ar 4 nedēļu vai garāku intervālu.

Koronārās sirds slimības sekundāra profilakse

Pacienti ar koronāro sirds slimību pēc perkutānas koronāras intervences atbilstoša dienas deva ir 80 mg.

Lescol ir efektīvs monoterapijā. Ja Lescol lieto kombinācijā ar holestiramīnu vai citām sveķvielām, tas jālieto vismaz 4 stundas pēc sveķvielām, lai novērstu būtisku mijiedarbību, kuras cēlonis ir šo zāļu saistīšanās ar sveķvielām. Gadījumos, kad zāles nepieciešams lietot kopā ar fibrātiem vai niacīnu, jāapsver ārstēšanas iespējamā ieguvuma un riska attiecība (informāciju par lietošanu kopā ar fibrātiem vai niacīnu skatīt apakšpunktā 4.5).

Bērni

Bērni un pusaudži ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju

Pirms bērnu un pusaudžu pēc 9 gadu vecuma ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju sākt ārstēt ar Lescol/Lescol XL, pacientiem jābūt sākušiem ievērot standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai un tā jāturpina arī ārstēšanas laikā.

Ieteicamā sākumdeva ir viena Lescol 20 mg kapsula. Devas pielāgošana jāveic ar 6 nedēļu intervālu. Devas jāpielāgo individuāli atbilstoši sākotnējam ZBL holesterīna līmenim un vēlamajam terapijas mērķim. Maksimālā dienas deva ir 80 mg, ko lieto kā vienu Lescol 40 mg kapsulu divas reizes dienā vai kā vienu Lescol 80 mg ilgstošās darbības tableti vienu reizi dienā.

Nav pētīta fluvastatīna lietošana bērniem un pusaudžiem kombinācijā ar nikotīnskābi, holestiramīnu vai fibrātiem.

Lescol/Lescol XL pētīts vienīgi bērniem vecumā no 9 gadiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju.

Nieru darbības traucējumi

Lescol/Lescol XL tiek izvadīts no organisma caur aknām, un urīnā izdalās mazāk nekā 6% no lietotās devas. Fluvastatīna farmakokinētika pacientiem ar vieglu līdz izteiktu nieru mazspēju paliek nemainīga. Devas pielāgošana šādiem pacientiem nav nepieciešama, tomēr, tā kā pieredze par devu > 40 mg/dienā lietošanu smagu nieru darbības traucējumu (CrCL <0,5 ml/s vai 30 ml/min) gadījumos ir ierobežota, uzsākot šo devu lietošanu jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aktīvu aknu slimību vai neizskaidrojamu pastāvīgi paaugstinātu aknu transamināžu koncentrāciju serumā Lescol/Lescol XL ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.2).

Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešams pielāgot devu šajā pacientu grupā.

Lietošanas veids

Lescol kapsulas un Lescol XL ilgstošās darbības tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi, norijot veselas un uzdzerot glāzi ūdens.

4.3 Kontrindikācijas

Lescol/Lescol XL ir kontrindicēts:

- pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret fluvastatīnu vai jebkuru no palīgvielām;

- pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai neizskaidrojamu pastāvīgi paaugstinātu aknu transamināžu koncentrāciju serumā (skatīt apakšpunktu 4.2, 4.4 un 4.8);
- grūtniecības un zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu funkcijas

Tāpat kā lietojot citas zāles, kuras pazemina lipīdu līmeni, visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, 12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas, devas palielināšanas gadījumā un periodiski pēc tam jāveic aknu funkcionālie testi. Ja aspartātaminotransferāzes vai alanīnaminotransferāzes līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu un saglabājas šajā līmenī, ārstēšana jāpārtrauc. Ļoti retos gadījumos novērots hepatīts, kas, iespējams, bija saistīts ar zāļu lietošanu, un tas pārgāja pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Jāievēro piesardzība, lietojot Lescol/Lescol XL pacientiem ar aknu slimību vai pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē.

Skeleta muskulatūra

Retos gadījumos pēc fluvastatīna lietošanas ziņots par miopātiju. Ļoti retos gadījumos ziņots par miozītu un rabdomiolīzi. Pacientiem ar neizskaidrojamu difūzu miaļģiju, muskuļu jutīgumu vai muskuļu vājumu un/vai izteikti paaugstinātu kreatīnkināzes (KK) līmeni jāapsver miopātijas, miozīta vai rabdomiolīzes iespēja. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, muskuļu jutīgumu vai muskuļu vājumu, īpaši, ja to pavada savārgums vai drudzis.

Kreatīnkināzes mērījumi

Pašreiz nav pierādījumu, ka asimptomātiskiem pacientiem, kuri lieto statīnus, būtu nepieciešama kreatīnkināzes vai citu muskuļu enzīmu līmeņa regulāra monitorēšana. Ja nepieciešams noteikt kreatīnkināzi, to nedrīkst darīt pēc smagas fiziskas slodzes vai gadījumā, kad pastāv jebkāds cits ticams iemesls KK vērtības palielinājumam, jo tas apgrūtina vērtību interpretēšanu.

Pirms ārstēšanas

Tāpat kā ar visiem pārējiem statīniem, ārstiem jāievēro piesardzība, ordinējot fluvastatīnu pacientiem ar rabdomiolīzes predisponējošiem faktoriem un tās komplikācijām. Pirms fluvastatīna terapijas uzsākšanas kreatīnkināzes (KK) līmenis jānosaka šādos gadījumos:

- pavājināta nieru darbība;
- hipotireoze;
- iedzimti muskuļu traucējumi personiskajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitāte, lietojot statīnus vai fibrātus, anamnēzē;
- alkoholisms.
- Ņemot vērā citu rabdomiolīzes predispozīcijas faktoru esamību, šādas pārbaudes nepieciešamība jāapsver arī gados vecākiem pacientiem (vecums > 70 gadi).

Šādās situācijās ar ārstēšanu saistītais risks jāsalīdzina ar iespējamo ieguvumu, un ieteicams klīnisks monitorings. Ja KK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (> 5 x ANR), tas atkārtoti jānosaka pēc 5 – 7 dienām, lai apstiprinātu rezultātus. Ja KK līmenis jau sākotnēji ir būtiski paaugstināts (> 5 reizes pārsniedz ANR), ārstēšanu nedrīkst sākt.

Ārstēšanas laikā

Ja pacientiem, kuri lieto fluvastatīnu, novēro ar muskuļu darbību saistītus simptomus, piemēram, sāpes, vājumu vai krampjus, jānosaka KK līmenis. Ja tiek konstatēts būtiski paaugstināts līmenis (> 5 x ANR), ārstēšana jāpārtrauc.

Ja muskuļu simptomi ir izteikti un rada diskomfortu ikdienā, iespēja pārtraukt ārstēšanu jāapsver arī tad, ja KK līmenis ir paaugstināts līdz $\leq 5 \times \text{ANR}$.

Ja simptomi izzūd un KK līmenis atgriežas normas robežās, var apsvērt fluvastatīna lietošanas atsākšanu vai cita statīna lietošanu, izmantojot mazāko devu un nodrošinot rūpīgu novērošanu.

Ir ziņots arī par paaugstinātu miopātijas risku pacientiem, kuri saņem imūnsupresantus (tostarp ciklosporīnu), fibrātus, nikotīnskābi vai eritromicīnu kombinācijā ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Pēc reģistrācijas ir ziņots par atsevišķiem miopātijas gadījumiem, lietojot fluvastatīnu kombinācijā ar ciklosporīnu vai kolhicīniem. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem šādas zāles, Lescol/Lescol XL jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.5).

Intersticiāla plaušu slimība

Pēc dažu statīnu lietošanas ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, it īpaši pēc ilgstošas ārstēšanas (skatīt apakšpunktu 4.8). Novērojamie simptomi var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un kopējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas zudums un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, ārstēšana ar statīniem nekavējoties jāpārtrauc.

Bērni

Bērni un pusaudži ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju

Pacientiem, jaunākiem par 18 gadiem, efektivitāte un drošība nav pētīta, ārstēšanas ilgumam pārsniedzot divus gadus. Nav pieejami dati par fizisko, intelektuālo un dzimumnobriešanu ilgstošas ārstēšanas gadījumā. Nav apstiprināta Lescol/Lescol XL terapijas efektivitāte bērniem, lai mazinātu sasilstību un mirstību pieaugušo vecumā (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ir pētīta tikai fluvastatīna lietošana bērniem no 9 gadu vecuma ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1). Tā kā pieredze ar bērniem pirmspubertātes vecumā ir ļoti ierobežota, pirms viņu ārstēšanas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē iespējamie riski un ieguvumi.

Homozigota ģimenes hiperholesterinēmija

Nav pieejami dati par fluvastatīna lietošanu pacientiem ar ļoti retu slimību - iedzimtu homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fibrāti un niacīns

Fluvastatīna un bezafibrāta, gemfibrozila, ciprofibrāta vai niacīna (nikotīnskābes) vienlaicīga lietošana neatstāj klīniski būtisku efektu uz fluvastatīna vai otra lipīdu līmeni pazeminošā līdzekļa iedarbību. Tā kā pacientiem, kuri kopā ar kādu no minētajiem savienojumiem lietojuši citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, novērots paaugstināts miopātijas un/vai rabdomiolīzes risks, rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas ieguvuma un riska attiecība un šādas kombinācijas lietojamas vienīgi piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kolhicīni

Saņemti atsevišķi ziņojumi par toksisku ietekmi uz muskuļiem, tai skaitā sāpēm muskuļos un muskuļu vājumu, un rabdomiolīzi, lietojot fluvastatīnu kopā ar kolhicīniem. Rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas ieguvuma un riska attiecība un šādas kombinācijas lietojamas piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ciklosporīns

Pētījumos ar pacientiem, kam veikta nieres transplantācija, konstatēts, ka pacientiem, kuriem ordinē stabili ciklosporīna devu režīmu, fluvastatīna (līdz 40 mg dienā) biopieejamība nav paaugstināta līdz klīniski būtiskai pakāpei. Citā pētījumā, kurā pacientiem, kam bija veikta nieres transplantācija un tika ordinēts stabils ciklosporīna devu režīms, lietoja Lescol XL ilgstošās darbības tabletes (80 mg fluvastatīna), tika konstatēta fluvastatīna iedarbības (AUC) un maksimālās koncentrācijas (C_{max}) palielināšanās divas reizes salīdzinājumā ar iepriekš apkopotajiem datiem par veselīgiem cilvēkiem. Lai gan šāds fluvastatīna koncentrācijas pieaugums nebija klīniski nozīmīgs, šāda kombinācija jālieto

piesardzīgi. Fluvastatīna sākuma un balstdeva jābūt pēc iespējas mazākai lietojot to kopā ar ciklosporīnu.

Ne Lescol kapsulas (40 mg fluvastatīna), ne Lescol XL ilgstošās darbības tabletes (80 mg fluvastatīna) neietekmēja ciklosporīna biopieejamību vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi

Veseliem brīvprātīgajiem fluvastatīna un varfarīna (vienreizējas devas) lietošana neatstāja nevēlamu ietekmi uz varfarīna koncentrāciju plazmā un protrombīna laiku salīdzinājumā tikai ar varfarīnu. Tomēr ļoti retos gadījumos ir ziņots par asiņošanu un/vai protrombīna laika palielināšanos pacientiem, kuri lietojuši fluvastatīnu un vienlaikus saņēmuši varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus. Uzsākot vai pārtraucot ārstēšanu ar fluvastatīnu, kā arī mainot tā devu, pacientiem, kuri saņem varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, ieteicams kontrolēt protrombīna laiku.

Rifampicīns

Lietojo ar fluvastatīnu veseliem brīvprātīgajiem, kas iepriekš bija saņēmuši rifampicīnu (rifampīnu), fluvastatīna biopieejamība samazinājās aptuveni par 50%. Lai gan šobrīd nav klīnisku pierādījumu par to, ka ir mainīta fluvastatīna lipīdu līmeni pazeminošā iedarbība, pacientiem, kuri saņem ilgstošu rifampicīna terapiju (piemēram, pacientiem, kuriem ārstē tuberkulozi), var būt nepieciešama fluvastatīna devas pielāgošana, lai nodrošinātu pienācīgu lipīdu līmeņa pazemināšanu.

Perorālie pretdiabēta līdzekļi

Pacientiem, kuri neinsulinējamā (2. tipa) cukura diabēta (NICD) ārstēšanai saņem sulfonilurīnvielas atvasinājumus (glibenklamīdu [gliburīdu], tolbutamīdu), terapijas papildināšana ar fluvastatīnu nerada klīniski nozīmīgas glikēmiskās kontroles izmaiņas. Ar glibenklamīdu ārstētiem pacientiem ar NICD (n=32) fluvastatīna lietošana (40 mg divreiz dienā 14 dienas) attiecīgi par aptuveni 50%, 69% un 121% palielināja glibenklamīda vidējo C_{max} , AUC un $t_{1/2}$. Glibenklamīds (5 līdz 20 mg dienā) attiecīgi par 44 un 51% palielināja fluvastatīna vidējo C_{max} un AUC. Šajā pētījumā netika novērotas glikozes, insulīna un C-peptīda koncentrācijas izmaiņas. Tomēr pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar glibenklamīdu (gliburīdu) un fluvastatīnu, jāturpina atbilstošs monitorings, ja fluvastatīna devu palielina līdz 80 mg dienā.

Žultsskābes saistošās sveķvielas

Fluvastatīns jālieto vismaz 4 stundas pēc sveķvielu (piemēram,olestiramīna) lietošanas, lai novērstu būtisku mijiedarbību, kuras cēlonis ir zāļu saistīšanās ar sveķvielām.

Flukonazols

Lietojo ar fluvastatīnu veseliem brīvprātīgajiem, kuri iepriekš bija saņēmuši flukonazolu (CYP 2C9 inhibitors), fluvastatīna iedarbība un maksimālā koncentrācija palielinājās aptuveni par 84 un 44%. Lai gan netika konstatēti klīniski pierādījumi par fluvastatīna drošības profila izmaiņām pacientiem, kas iepriekš 4 dienas bija saņēmuši flukonazolu, fluvastatīna un flukonazola vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība.

Histamīna H2 receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

Fluvastatīna un cimetidīna, ranitidīna vai omeprazola vienlaicīgas lietošanas rezultātā palielinās fluvastatīna biopieejamība, taču šī palielināšanās nav klīniski nozīmīga.

Fenitoīns

Fenitoīna farmakokinētikas izmaiņu, vienlaikus lietojot fluvastatīnu, kopējais nozīmīgums ir relatīvi neliels un nav klīniski nozīmīgs. Tādēļ vienlaicīgas fluvastatīna lietošanas gadījumā pietiek ar to, ka regulāri nosaka fenitoīna koncentrāciju plazmā.

Sirds un asinsvadu līdzekļi

Lietojo ar fluvastatīnu vienlaikus ar propranololu, digoksīnu, losartānu vai amlodipīnu, klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība nav novērojama. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem,

fluvastatīna un minēto līdzekļu lietošanas gadījumā nav nepieciešama ne monitorēšana, ne devas pielāgošana.

Itrakonazols un eritromicīns

Fluvastatīna un spēcīgu citohroma P450 (CYP) 3A4 inhibitoru itrakonazola un eritromicīna vienlaicīga lietošana fluvastatīna biopieejamību ietekmē minimāli. Ņemot vērā to, ka minētais enzīms fluvastatīna metabolismā iesaistīts minimāli, citiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolam, ciklosporīnam) ietekme uz fluvastatīna bioloģisko pieejamību nav paredzama.

Greipfrūtu sula

Ņemot vērā to, ka fluvastatīnam nepiemīt mijiedarbība ar citiem CYP3A4 substrātiem, nav paredzams, ka fluvastatīns mijiedarbības ar greipfrūtu sulu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par fluvastatīna lietošanu grūtniecības laikā.

Tā kā HMG-CoA reduktāzes inhibitori samazina holesterīna un, iespējams, citu no holesterīna atvasinātu bioloģiski aktīvo vielu sintēzi, tie, lietoti grūtniecēm, var nodarīt kaitējumu auglim. Tādēļ Lescol/Lescol XL grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcija.

Ja pacientei iestājas grūtniecība Lescol/Lescol XL lietošanas laikā, terapija jāpārtrauc.

Zīdīšana

Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, sagaidāms, ka fluvastatīns izdalīsies mātes pienā cilvēkam. Nav pietiekamu datu par fluvastatīna ietekmi uz jaundzimušo/zīdaini.

Lescol/Lescol XL ir kontrindicēts sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti klīniskie pētījumi par fluvastatīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir vieglas formas kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, bezmiegs un galvassāpes.

Nevēlamās reakcijas (1. tabula) ir norādītas atkarībā no biežuma, kā pirmās minot visbiežākās blakusparādības; izmantoti šādi biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus gadījumus. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula Nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Trombocitopēnija.
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Anafilaktiska reakcija.
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	Bezmiegs.

Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Galvassāpes.
Ļoti reti:	Parestēzija, dizestēzija un hipoestēzija, kas saistītas ar pamatā esošiem hiperlipidēmiskiem traucējumiem.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Vaskulīts.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Dispepsija, vēdersāpes, slikta dūša.
Ļoti reti:	Pankreatīts.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Hepatīts.
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene.
Ļoti reti:	Citas ādas reakcijas (piemēram, ekzēma, dermatīts, bulloza ekzantēma), sejas tūska, angioneirotiskā tūska.
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Reti:	Mialģija, muskuļu vājums, miopātija.
Ļoti reti:	Rabdomiolīze, miozīts, <i>lupus erythematosus</i> līdzīgas reakcijas.

Pēc dažu statīnu lietošanas ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- Miega traucējumi, tai skaitā bezmiegs un murgi.
- Atmiņas zudums.
- Seksuāla disfunkcija.
- Depresija.
- Atsevišķos gadījumos ziņots par intersticiālu plaušu slimību, it īpaši ilgstošas ārstēšanas ietvaros (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni

Bērni un pusaudži ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju

Divos atklātos nesalīdzinošajos klīniskajos pētījumos 114 pacientiem vecumā no 9 līdz 17 gadiem novērtētais fluvastatīna drošības profils bērniem un pusaudžiem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Nevienā no abiem klīniskajiem pētījumiem netika novērota ietekme uz augšanu un dzimumnobriešanu. Tomēr iespēja šajos pētījumos konstatēt jebkādu ārstēšanas ietekmi uz minētajām jomām bija zema.

Laboratoriskās atrades

Ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru un citu lipīdu līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanu ir bijušas saistītas aknu bioķīmisko funkcionālo rādītāju novirzes. Pamatojoties uz kontrolētu klīnisko pētījumu apvienotu analīzi, apstiprināts alanīnaminotransferāzes vai aspartātaminotransferāzes koncentrācijas pieaugums līdz līmenim, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu, tika novērots 0,2% pacientu, kuri lietoja 20 mg Lescol kapsulas dienā, 1,5 – 1,8% pacientu, kuri lietoja 40 mg Lescol kapsulas dienā, 1,9% pacientu, kuri lietoja 80 mg Lescol XL ilgstošās darbības tabletes dienā, un 2,7 – 4,9% pacientu, kuri lietoja 40 mg Lescol kapsulas divreiz dienā. Vairums pacientu ar šādām bioķīmisko rādītāju novirzēm bija asimptomātiski. Izteikta KK koncentrācijas palielināšanās līdz līmenim, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedza ANR, bija ļoti nelielam skaitam pacientu (0,3 - 1,0%).

4.9 Pārdozēšana

Līdz šim gūtā pieredze ar fluvastatīna pārdozēšanu ir bijusi ierobežota. Lescol/Lescol XL pārdozēšanas gadījumā īpaša terapija nav pieejama. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jāveic simptomātiska ārstēšana un nepieciešamības gadījumā arī atbalstoši pasākumi. Jāveic aknu funkcionālo rādītāju un KK koncentrācijas serumā monitorings.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: HMG CoA reduktāzes inhibitori, ATK kods: C10A A04.

Fluvastatīns, pilnībā sintētisks holesterīna līmeni pazeminošs līdzeklis, ir konkurējošs HMG CoA reduktāzes inhibitors, kas atbild par HMG CoA pārvēršanu mevalonātā, kas ir sterīnu, tostarp holesterīna, prekursors. Fluvastatīns galvenokārt darbojas aknās, un pamatā tas ir divu eritroenantiomēru, no kuriem vienam piemīt farmakoloģiskā aktivitāte, racemāts. Holesterīna biosintēzes inhibīcija samazina holesterīna daudzumu aknu šūnās, kas stimulē ZBL receptoru sintēzi un tādējādi veicina ZBL daļiņu uzņemšanu. Galīgais šo mehānismu rezultāts ir pazemināta holesterīna koncentrācija plazmā.

Lescol/Lescol XL pacientiem ar hiperholesterinēmiju un kombinētu dislipidēmiju samazina kopējā H, ZBL-H, Apo-B un triglicerīdu daudzumu un palielina ABL-H daudzumu.

12 placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar IIa vai IIb tipa hiperlipoproteinēmiju, Lescol monoterapijas veidā tika lietots 1 621 pacientam 20 mg, 40 mg vai 80 mg lielā dienas devā (40 mg divreiz dienā) vismaz 6 nedēļu garumā. Pēc 24 nedēļām veicot analīzi, tika konstatēts, ka 20 mg, 40 mg un 80 mg lielas dienas devas ir devušas no devas atkarīgu kopējā holesterīna, ZBL-H, Apo-B un triglicerīdu līmeņa pazeminājumu un ABL-H līmeņa paaugstinājumu (skatīt 2. tabulu).

Trijos pamatpētījumos, kuros aktīvās terapijas ilgums bija 24 nedēļas, Lescol XL tika lietots vairāk nekā 800 pacientiem, un to salīdzināja ar Lescol 40 mg vienreiz vai divreiz dienā. Lietojot vienreizējās 80 mg dienas devas veidā, Lescol XL būtiski pazemināja kopējā holesterīna, ZBL-H, triglicerīdu (TG) un Apo-B līmeni (skatīt 2. tabulu).

Terapeitiskā atbildreakcija labi nostiprinās divu nedēļu laikā, un maksimālā atbildreakcija tiek sasniegta četru nedēļu laikā. Pēc četru nedēļu terapijas vidējais ZBL-H līmeņa pazeminājums bija 38%, bet pēc 24 nedēļām (pētījuma beigās) vidējais ZBL-H līmeņa pazeminājums bija 35%. Tika novērots arī būtisks ABL-H līmeņa pieaugums.

2. tabula. Lipīdu parametru vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai
Placebo kontrolēti pētījumi (Lescol) un aktīvi kontrolētie pētījumi (Lescol XL)

	Kopējais holesterīns		TG		ZBL holesterīns		Apo-B		ABL holesterīns	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Deva										
Visi pacienti										
Lescol 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Lescol 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Lescol 40 mg divreiz dienā 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
Sākotnējā TG koncentrācija ≥ 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 divreiz dienā 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 Dati par Lescol no 12 placebo kontrolētiem pētījumiem

² Dati par Lescol XL 80 mg tabletēm no trim kontrolētiem 24 nedēļu pētījumiem

Lipoproteīnu un koronārās aterosklerozes pētījumā (*Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*, LCAS) ar kvantitatīvās koronārās angiogrāfijas palīdzību vīriešiem un sievietēm (vecumā no 35 līdz

75 gadiem) ar koronāro artēriju slimību un sākotnējo ZBL-H koncentrāciju robežās no 3,0 līdz 4,9 mmol/l (115 - 190 mg/dl) novērtēja fluvastatīna ietekmi uz koronāro aterosklerozi. Šajā nejaušinātajā, dubultmaskētajā, kontrolētajā klīniskajā pētījumā 429 pacienti saņēma vai nu fluvastatīnu (40 mg dienā), vai placebo. Kvantitatīvās koronārās angiogrammas novērtēja pētījuma sākumā un pēc 2,5 gadus ilgas ārstēšanas, un tās bija novērtējamas 340 pacientiem no 429. Ārstēšana ar fluvastatīnu palēnināja koronārās aterosklerozes bojājumu progresēšanu par 0,072 mm (ārstēšanas noteiktās atšķirības 95% ticamības intervāls ir no -0,1222 līdz -0,022 mm) 2,5 gadu laikā, nosakot to pēc minimālā lūmena diametra izmaiņām (fluvastatīnam -0,028 mm pret placebo -0,100 mm). Nav pierādīta tieša korelācija starp angiogrāfijas atradēm un sirds-asinsvadu blakusparādību risku.

Lescol intervences profilakses pētījumā (*Lescol Intervention Prevention Study*, LIPS) tika novērtēta fluvastatīna ietekme uz nozīmīgiem kardiāliem traucējumiem (*major adverse cardiac events*; MACE), tas ir, kardiālu nāvi, miokarda infarktu ar neletālu iznākumu un koronāro revaskularizāciju, pacientiem ar koronāro sirds slimību, kam bija izdarīta pirmā veiksmīgā perkutānā koronārā intervence. Šajā pētījumā piedalījās vīrieši un sievietes (vecumā no 18 līdz 80 gadiem), kuriem sākotnējā kopējā holesterīna koncentrācija bija robežās no 3,5 līdz 7,0 mmol/l (135 - 270 mg/dl). Šajā nejaušinātajā, dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā pētījumā fluvastatīns (n=844), lietots 80 mg lielā dienas devā 4 gadus, salīdzinājumā ar placebo (n=833) būtiski (par 22%; p=0,013) mazināja pirmā MACE risku. Primāro MACE mērķuzstādījumu sasniedza 21,4% pacientu, kurus ārstējas ar fluvastatīnu, salīdzinot ar 26,7% pacientu, kuri saņēma placebo (absolūtā riska starpība: 5,2%; 95% TI: 1,1 līdz 9,3). Īpaši pamanāma šī labvēlīgā iedarbība bija pacientiem ar cukura diabētu un pacientiem ar multivaskulāru saslimšanu.

Bērni

Bērni un pusaudži ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju

Lescol un Lescol XL drošība un efektivitāte 9 – 16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju novērtēta divos atklātos, nekontrolētos klīniskajos pētījumos, kuru ilgums bija divi gadi. 114 pacienti (66 zēni un 48 meitenes) tika ārstēti ar fluvastatīnu, ko lietoja vai nu Lescol kapsulu veidā (20 mg dienā līdz 40 mg divreiz dienā), vai Lescol XL 80 mg ilgstošās darbības tablešu veidā vienreiz dienā, izmantojot devas titrēšanas shēmu, pamatojoties uz ZBL-H atbildreakciju.

Pirmajā pētījumā tika iesaistīti 29 pirmspubertātes vecuma zēni (9 – 12 gadus veci) ar ZBL-H vērtību > 90. percentīles attiecīgajam vecumam, primāru hiperholesterinēmiju vienam no vecākiem un vai nu priekšlaicīgu išēmisku sirds slimību, vai cīpslu ksantomu ģimenes anamnēzē. Vidējā sākotnējā ZBL-H vērtība bija 226 mg/dl, kas atbilst 5,8 mmol/l (diapazons: 137 – 354 mg/dl, kas atbilst 3,6 – 9,2 mmol/l). Visi pacienti sāka lietot Lescol kapsulas 20 mg lielā dienas devā ar devas pielāgošanu ik pēc sešām nedēļām līdz 40 mg un pēc tam līdz 80 mg dienā (40 divreiz dienā), lai sasniegtu ZBL-H mērķa vērtību 96,7 – 123,7 mg/dl (2,5 – 3,2 mmol/l).

Otrā pētījumā piedalījās 85 vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti vecumā no 10 līdz 16 gadiem ar ZBL-H > 190 mg/dl (kas atbilst 4,9 mmol/l) vai ZBL-H > 160 mg/dl (atbilst 4,1 mmol/l) un vienu vai vairākiem koronārās sirds slimības riska faktoriem, vai ZBL-H > 160 mg/dl (atbilst 4,1 mmol/l) un pierādītu ZBL receptoru patoloģiju. Vidējā sākotnējā ZBL-H vērtība bija 225 mg/dl, kas atbilst 5,8 mmol/l (diapazons: 148 – 343 mg/dl, kas atbilst 3,8 – 8,9 mmol/l). Visi pacienti sāka lietot Lescol kapsulas 20 mg lielā dienas devā ar devas pielāgošanu ik pēc sešām nedēļām līdz 40 mg un pēc tam līdz 80 mg dienā (Lescol XL 80 mg tablete), lai sasniegtu ZBL-H mērķa vērtību < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacienti bija pubertātes vai pēcpubertātes vecumā (n=69 novērtēta efektivitāte).

Pirmajā pētījumā (kurā piedalījās zēni pirmspubertātes vecumā), Lescol 20 - 80 mg lielā dienas devā pazemināja kopējā holesterīna un ZBL-H koncentrāciju plazmā attiecīgi par 21% un 27%. Vidējā sasniegtā ZBL-H vērtība bija 161 mg/dl, kas atbilst 4,2 mmol/l (diapazons: 74 – 336 mg/dl, kas atbilst 1,9 – 8,7 mmol/l). Otrajā pētījumā (kurā piedalījās meitenes un zēni pubertātes vecumā vai pēc tā), Lescol 20 - 80 mg lielā dienas devā pazemināja kopējā holesterīna un ZBL-H koncentrāciju plazmā attiecīgi par 22% un 28%. Vidējā sasniegtā ZBL-H vērtība bija 159 mg/dl, kas atbilst 4,1 mmol/l (diapazons: 90 – 295 mg/dl, kas atbilst 2,3 – 7,6 mmol/l).

Vairumam pacientu abos pētījumos (83% pirmajā pētījumā un 89% otrajā pētījumā) deva tika titrēta līdz maksimālajai dienas devai 80 mg. Abu pētījumu beigās ZBL-H mērķa vērtība < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) bija sasniegta 26 – 30% pacientu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc šķīduma perorālas lietošanas brīvprātīgajiem tukšā dūšā fluvastatīns strauji un pilnībā (98%) uzsūcās. Pēc Lescol XL lietošanas un salīdzinājumā ar kapsulām fluvastatīns uzsūcas gandrīz par 60% lēnāk, savukārt vidējais laiks, cik ilgi fluvastatīna atrodas organismā, palielinās aptuveni par 4 stundām. Ja ir uzņemta pārtika, šis savienojums uzsūcas lēnāk.

Izkliede

Fluvastatīns galvenokārt darbojas aknās, kas ir arī galvenais orgāns, kurā notiek fluvastatīna metabolisms. Absolūtā biopieejamība, kas noteikta pēc sistēmiskās koncentrācijas asinīs, ir 24%. Zāļu šķīstamais izkļiedes tilpums (V_z/f) ir 330 litri. Vairāk nekā 98% no cirkulācijā esošā zāļu daudzuma ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām, un šo saistīšanos neietekmē fluvastatīna vai varfarīna, salicilskābes vai gliburīda koncentrācija.

Biotransformācija

Fluvastatīns pamatā tiek metabolizēts aknās. Nozīmīgākie asinsritē cirkulējošie komponenti ir fluvastatīns un farmakoloģiski neaktīvais N-dezizopropilpropionskābes metabolīts. Hidroksilētajiem metabolītiem piemīt farmakoloģiska aktivitāte, taču tie nenonāk sistēmiskajā cirkulācijā. Fluvastatīna biotransformācijai ir vairāki alternatīvi citohroma P450 (CYP450) ceļi, tādēļ fluvastatīna metabolisms ir relatīvi noturīgs pret CYP450 inhibīciju.

Fluvastatīns inhibēja vienīgi tādu savienojumu metabolismu, kurus metabolizē CYP2C9. Neraugoties uz to, ka tādējādi varētu būt potenciāls konkurējošai mijiedarbībai starp fluvastatīnu un CYP2C9 substrātiem, piemēram, diklofenaku, fenitoīnu, tolbutamīdu un varfarīnu, klīniskie dati liecina, ka šāda mijiedarbība ir maz ticama.

Eliminācija

Pēc 3H-fluvastatīna lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem radioaktivitātes izdalīšanās apjoms ir aptuveni 6% ar urīnu un 93% ar izkārnījumiem, un fluvastatīns veido mazāk nekā 2% no kopējās izvadītās starojuma devas. Ir aprēķināts, ka fluvastatīna klīrenss cilvēka plazmā (CL/f) ir $1,8 \pm 0,8$ l/min. Līdzsvara koncentrācija plazmā neliecināja par fluvastatīna uzkrāšanos pēc 80 mg lielas dienas devas lietošanu. Pēc 40 mg Lescol perorālas lietošanas fluvastatīna terminālais eliminācijas pusperiods ir $2,3 \pm 0,9$ stundas.

Iezīmes pacientiem

Fluvastatīna koncentrācija plazmā vispārējā populācijā nemainās atkarībā no vecuma vai dzimuma. Tomēr sievietēm un gados vecākiem cilvēkiem novērota labāka atbildreakcija uz ārstēšanu. Tā kā fluvastatīns tiek izvadīts no organisma galvenokārt caur žultsceļiem un ir pakļauts apjomīgam presistēmiskam metabolismam, pastāv zāļu uzkrāšanās iespēja pacientiem ar aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Bērni un pusaudži ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju

Farmakokinētikas dati bērniem nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, genotoksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par citiem riskiem cilvēkam, kā vien tiem, kas saistīti ar iedarbības farmakoloģisko mehānismu. Toksicitātes pētījumos tika konstatēta virkne izmaiņu, kas kopējas visiem HMG CoA reduktāzes inhibitoriem. Pamatojoties uz klīniskajiem

novērojumiem, ieteicams veikt aknu funkcionālo rādītāju pārbaudes (skatīt apakšpunktu 4.4). Citas dzīvniekiem novērotās toksicitātes izpausmes vai nu nebija attiecināmas uz cilvēku, vai attīstījās pēc tādu devu lietošanas, kas ievērojami pārsniedza maksimālās cilvēkam izmantojamās devas, un līdz ar to šim faktoram bija neliela nozīme klīniskā praksē. Neskatoties uz teorētiskajiem apsvērumiem par holesterīna lomu embrionālajā attīstībā, dati no pētījumiem ar dzīvniekiem neliecina par fluvastatīna embriotoksicitāti un teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

[Aizpilda nacionāli]

6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg cietās kapsulas

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 40 mg cietās kapsulas

Lescol XL un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 80 mg ilgstošās darbības tabletes

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Fluvastatin

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 20 mg fluvastatīna.

Katra kapsula satur 40 mg fluvastatīna.

Katra ilgstošās darbības tablete satur 80 mg fluvastatīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[Aizpilda nacionāli]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Blisteri****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg cietās kapsulas

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 40 mg cietās kapsulas

Lescol XL un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 80 mg ilgstošās darbības tabletes

Fluvastatin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

4. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

5. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 20 mg cietās kapsulas
Lescol un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 40 mg cietās kapsulas
Lescol XL un saistītie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 80 mg ilgstošās darbības tabletes

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Fluvastatin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lescol/Lescol XL un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Lescol/Lescol XL lietošanas
3. Kā lietot Lescol/Lescol XL
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lescol/Lescol XL
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR LESCOL/LESCOL XL UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Lescol/Lescol XL aktīvā viela ir fluvastatīna nātrijs sāls, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par statīniem un kas ir lipīdu līmeni pazeminošas zāles: tās pazemina tauku (lipīdu) līmeni Jūsu asinīs. Šīs zāles lieto pacientiem, kuru stāvokli nevar kontrolēt vienīgi ar diētu un fiziskajiem vingrinājumiem.

- Lescol/Lescol XL ir zāles, ko lieto **paaugstināta lipīdu**, it īpaši kopējā holesterīna un tā sauktā “sliktā” jeb ZBL holesterīna, kas saistīts ar paaugstinātu sirds slimību un insulta risku, **līmeņa ārstēšanai pieaugušiem pacientiem**
 - pieaugušiem pacientiem ar augstu holesterīna līmeni asinīs
 - pieaugušiem pacientiem ar augstu holesterīna un triglicerīdu (cita veida lipīdi asinīs) līmeni asinīs.
- Jūsu ārsts var parakstīt Lescol/Lescol XL arī turpmāku nopietnu sirds funkciju traucējumu (piemēram, sirdslēkmes) profilaksei pacientiem pēc sirds kateterizācijas ar ķirurģisku intervenci sirds asinsvados.

2. PIRMS LESCOL/LESCOL XL LIETOŠANAS

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no informācijas, kas sniegta šajā lietošanas instrukcijā.

Pirms Lescol/Lescol XL lietošanas izlasiet tālākos skaidrojumus.

Nelietojiet Lescol/Lescol XL šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret fluvastatīnu vai kādu citu Lescol/Lescol XL sastāvdaļu, kas minētas šīs lietošanas instrukcijas apakšpunktā 6;

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai Jums ir neizskaidrojami, pastāvīgi paaugstināts dažu aknu enzīmu (transamināžu) līmenis asinīs;
 - ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt „Grūtniecība un zīdīšanas periods”);
- Ja kaut kas no minētā ir attiecināms uz Jums, nelietojiet Lescol/Lescol XL un informējiet par to ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Lescol/Lescol XL, nepieciešama šādos gadījumos

- Ja Jums ir bijusi aknu slimība. Aknu funkcionālos rādītājus parasti nosaka pirms Jūs sākat lietot Lescol/Lescol XL, pirms Jūsu devas palielināšanas un ar dažādiem intervāliem ārstēšanas laikā, lai konstatētu nevēlamās blakusparādības;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība (hipotireoīdisms);
- ja Jūsu vai ģimenes anamnēzē ir muskuļu slimības;
- ja Jums ir bijušas problēmas saistībā ar muskuļiem, lietojot citu līdzekli lipīdu līmeņa pazemināšanai;
- ja Jūs regulāri lietojat alkoholu lielos daudzumos.

Pirms Lescol/Lescol XL konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir smaga elpošanas mazspēja.

Ja kaut kas no minētā ir attiecināms uz Jums, **pirms Lescol/Lescol XL lietošanas informējiet par to ārstu**. Pirms Lescol/Lescol XL parakstīšanas Jūsu ārsts paņems no Jums asins paraugu analīzēm.

Lescol/Lescol XL lietošana kopā ar uzturu

Lescol/Lescol XL var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Lescol/Lescol XL un cilvēki vecāki par 70 gadiem

Ja esat vecāks par 70 gadiem, Jūsu ārsts var vēlēties noskaidrot, vai Jums ir muskuļu slimību riska faktori. Jums var būt nepieciešams veikt īpašas asins analīzes.

Lescol/Lescol XL un bērni/pusaudži

Lescol/Lescol XL nav pētīts un nav paredzēts lietošanai bērniem jaunākiem par 9 gadiem. Informāciju par devām bērniem un pusaudžiem vecākiem par 9 gadiem skatīt apakšpunktā 3.

Nav pieredzes par Lescol lietošanu kopā ar nikotīnskābi, holestiramīnu vai fibrātiem bērniem un pusaudžiem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Lescol/Lescol XL var lietot kā vienīgo līdzekli vai kopā ar citām Jūsu ārsta parakstītām zālēm holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Pēc sveķvielu (piemēram, holestiramīna, ko pārsvarā lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai) lietošanas nogaidiet vismaz 4 stundas, pirms lietojat Lescol/Lescol XL.

Informējiet savu ārstu un farmaceitu arī tad, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- Ciklosporīns (zāles, ko lieto imūnsistēmas nomākšanai);
- Fibrāti (piemēram, gemfibrozils), nikotīnskābe vai žultsskābes saistošās sveķvielas (zāles, ko lieto “slīktā” holesterīna līmeņa pazemināšanai);
- Flukonazols (zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
- Rifampicīns (antibiotika);
- Fenitoīns (zāles epilepsijas ārstēšanai);
- Perorālie antikoagulanti, piemēram, varfarīns (zāles asins recēšanas samazināšanai);
- Glibenklamīds (zāles diabēta ārstēšanai);
- Kolhicīni (zāles podagras ārstēšanai).

Lescol/Lescol XL lietošana kopā ar uzturu

Lescol/Lescol XL var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Lescol / Lescol XL, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jo zāļu aktīvā viela var kaitēt Jūsu bērnam, un nav zināms vai aktīvā viela izdalās mātes pienā cilvēkam. Ja esat grūtniece, pirms Lescol/Lescol XL lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Lescol/Lescol XL lietošanas laikā izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi.

Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, pārtrauciet lietot Lescol/Lescol XL un vērsieties pie ārsta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav informācijas par Lescol/Lescol XL ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Lescol/Lescol XL sastāvdaļām

[Aizpilda nacionāli]

3. KĀ LIETOT LESCOL/LESCOL XL

Rūpīgi ievērojiet ārsta norādījumus. Nedrīkst pārsniegt ieteikto devu.

Jūsu ārsts ieteiks Jums ievērot diētu ar zemu holesterīna saturu. Turpiniet ievērot šo diētu Lescol/Lescol XL lietošanas laikā.

Cik daudz Lescol/Lescol XL lietot

- Devu intervāls pieaugušajiem ir 20 līdz 80 mg dienā un deva atkarīga no holesterīna mērķa līmeņa, kas jāasniedz. Jūsu ārsts var veikt devas korekciju ar 4 nedēļu vai garākiem intervāliem.
- Bērniem (no 9 gadu vecuma) parastā sākumdeva ir 20 mg dienā. Maksimālā dienas deva ir 80 mg. Jūsu ārsts var veikt devas korekciju ar 6 nedēļu intervāliem.

Jūsu ārsts informēs, cik Lescol/Lescol XL tabletes vai kapsulas lietot.

Atkarībā no Jūsu atbildreakcijas uz ārstēšanu Jūsu ārsts var ieteikt Jums lielāku vai mazāku devu.

Kad lietot Lescol/Lescol XL

Ja Jūs lietojiet Lescol, lietojiet devu vakarā vai pirms naktsmiera

Ja Jūs lietojiet Lescol divas reizes dienā, lietojiet vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā vai pirms gulētiešanas.

Ja Jūs lietojiet Lescol XL ilgstošās darbības tabletes, Jūs varat lietot devu jebkurā dienas laikā Lescol un Lescol XL var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām. Norijiet zāles, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja esat lietojis Lescol/Lescol XL vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis Lescol/Lescol XL pārāk daudz, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Lescol/Lescol XL

Iedzeriet vienu devu, tiklīdz atceraties. Tomēr nelietojiet zāles, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlicis mazāk par 4 stundām. Tādā gadījumā lietojiet parasto devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Lescol/Lescol XL

Lai saglabātu ārstēšanas rādīto ieguvumu, nepārtrauciet Lescol/Lescol XL lietošanu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts. Jums jāturpina lietot Lescol/Lescol XL saskaņā ar norādījumiem, lai saglabātu zemu “sliktā” holesterīna līmeni. Lescol/Lescol XL neārstē Jūsu stāvokli, bet tikai palīdz to kontrolēt. Lai sekotu līdzi progresam, regulāri jāpārbauda holesterīna līmenis Jūsu asinīs. Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Lescol/Lescol XL var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži: attīstās vairāk nekā 1 pacientam no katriem 10 pacientiem

Bieži: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem

Retāk: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1 000 pacientiem

Reti: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 10 000 pacientiem

Ļoti reti: attīstās mazāk nekā 1 pacientam no katriem 10 000 pacientiem

Nav zināmi: blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Dažas retas vai ļoti retas blakusparādības var būt nopietnas: Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība

- ja Jums ir neizskaidrojamas sāpes muskuļos, muskuļu jutīgums vai vājums. Tās varētu būt iespējami nopietnas muskuļu degradācijas agrīnas pazīmes, un to var novērst, ja Jūsu ārsts pēc iespējas ātrāk pārtrauc Jūsu ārstēšanu ar fluvastatīnu. Šādas blakusparādības novērotas arī līdzīgām šīs grupas zālēm (statīniem).
- ja Jums ir neparasts nogurums vai drudzis, ādas un acu dzelte, tumšas krāsas urīns (hepatīta pazīmes).
- ja Jums ir tādu ādas reakciju kā izsitumu, nātrenes, apsārtuma vai niezes pazīmes vai sejas, plakstiņu un lūpu pietūkums.
- ja Jums ir ādas pietūkums, apgrūtināta elpošana, reibonis (smagas alerģiskas reakcijas pazīmes).
- ja Jums biežāk nekā parasti rodas asiņošana vai asins izplūdumi (samazināta trombocītu skaita pazīmes).
- ja Jums ir sarkani vai purpurkrāsas ādas bojājumi (asinsvadu iekaisuma pazīmes).
- ja Jums ir sarkani pūtīšveida izsitumi, galvenokārt uz sejas, ko var pavadīt nespēks, drudzis, slikta dūša, ēstgribas zudums (sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas pazīmes).
- ja Jums ir stipras sāpes vēdera augšējā daļā (aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes).

Ja Jums ir kādi no šiem simptomiem, nekavējoties informējiet ārstu.

Citas blakusparādības: jā tās Jūs uztrauc, pastāstiet to savam ārstam.

Bieži:

miega traucējumi, galvassāpes, diskomforta sajūta vēderā, vēdersāpes, slikta dūša.

Ļoti reti:

Durstīšanas sajūta un notirpums plaukstās un pēdās, traucēts vai samazināts jutīgums.

Citas iespējamās blakusparādības:

- Miega traucējumi, tai skaitā bezmiegs un murgi.
- Atmiņas zudums.
- Seksuāla disfunkcija.
- Depresija.
- Apgrūtināta elpošana tai skaitā klepus un/vai elpas trūkums vai drudzis.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam.

5. KĀ UZGLABĀT LESCOL/LESCOL XL

[Aizpilda nacionāli]

Uzglabāt Lescol/Lescol XL bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Lescol/Lescol XL pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc [Aizpilda nacionāli].

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Lescol/Lescol XL satur

- Aktīvā viela ir fluvastatīna nātrijs sāls.
Viena Lescol 20 mg kapsula satur 21,06 mg fluvastatīna nātrijs sāls, kas atbilst 20 mg brīvas fluvastatīna skābes.
Viena Lescol 40 mg kapsula satur 42,12 mg fluvastatīna nātrijs sāls, kas atbilst 40 mg brīvas fluvastatīna skābes.
Viena Lescol 80 mg XL ilgstošās darbības tablete satur 84,24 mg fluvastatīna nātrijs sāls, kas atbilst 80 mg brīvas fluvastatīna skābes.

- Citas sastāvdaļas ir:

[Aizpilda nacionāli]

Lescol/Lescol XL ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

[Skatīt I pielikumu - Aizpilda nacionāli]

Šis medicīniskais produkts Eiropas Ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

20 mg un 40 mg kapsulas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Zāļu nosaukums</u>
Austrija, Beļģija, Kipra, Čehijas Republika, Dānija, Somija, Francija, Grieķija, Islande, Īrija, Itālija, Malta, Norvēģija, Nīderlande, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovākijas Republika, Spānija, Zviedrija, Lielbritānija	Lescol
Vācija, Luksemburga	Locol
Austrija	Fluvastatin Novartis
Francija	Fractal
Vācija	Cranoc
Itālija	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugāle	Cardiol, Canef
Spānija	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel

40 mg kapsulas

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Zāļu nosaukums</u>
Bulgārija, Igaunija, Ungārija, Slovēnija	Lescol

80 mg ilgstošās darbības tabletes

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Zāļu nosaukums</u>
--------------------	-----------------------

Igaunija, Bulgārija, Kipra, Čehijas Republika, Grieķija, Ungārija, Īrija, Latvija, Lietuva, Malta, Nīderlande, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovākijas Republika, Slovēnija, Lielbritānija	Lescol XL
Dānija, Somija, Islande, Norvēģija, Zviedrija	Lescol Depot
Austrija, Vācija	Fluvastatin Novartis
Austrija	Lescol MR
Beļģija	Lescol Exel
Francija	Lescol LP
Vācija, Luksemburga	Locol
Itālija	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugāle	Cardiol XL, Canef
Spānija	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

[Aizpilda nacionāli]