

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Lescol MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmdabletten	80 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	Lescol 40, hard capsules	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Belgia	Novartis Pharma N.V.	Lescol Exel 80 mg prolonged-	80 mg	Tabletka o przedłużonym	Podanie doustne

	Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgia	release tablet		uwalnianiu	
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Niemcy	Lescol caps. 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Niemcy	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cypr	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cypr	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Cypr	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Czechy	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czechy	Lescol 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Czechy	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czechy	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Czechy	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Czechy	Lescol XL	80 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania	Lescol	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S	Lescol	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

	Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania				
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dania	Lescol Depot	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsułka	Podanie doustne
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol XL	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Lescol 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francja	LESCOL 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francja	LESCOL 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance	Fractal 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

	92100 Boulogne Francja				
Francja	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francja	Fractal 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francja	Lescol LP 80 mg	80 mg	Tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu	Podanie doustne
Francja	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francja	Fractal LP 80 mg	80 mg	Tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu	Podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne

	Niemcy				
Niemcy	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Niemcy	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecja	Lescol [®] Capsule, hard 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecja	Lescol [®] Capsule, hard 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grecja	Lescol [®] XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Węgry	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Węgry	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Węgry	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Węgry	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S	Lescol Depot 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym	Podanie doustne

	Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania			uwalnianiu	
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Włochy	Lescol	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Włochy	Lescol	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Włochy	Lipaxan	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Włochy	Lipaxan	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Włochy	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Włochy	Primesin	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Włochy	Primesin	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Włochy	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Włochy	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni,1 21040 Origgio (VA) Włochy	Lescol 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Włochy	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Włochy	Lipaxan 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Włochy	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Włochy	Primesin 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol XL 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finlandia	Lescol XL	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH	Locol 20 mg hard caps	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

	Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy				
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Locol 40 mg hard caps	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lescol	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lescol	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lescol XL	80 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegia	LESCOL	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegia	LESCOL	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegia	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandia	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Holandia	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Holandia	Lescol XL 80, tablet	80 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Niemcy	Lescol	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Lescol	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Lescol XL	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Lescol	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8	Lescol	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

	Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalia				
Portugalia	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Cardiol 20	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Cardiol 40	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Canef	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Canef	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Lescol XL	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Portugalia	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Cardiol XL	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos	Canef 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym	Podanie doustne

	Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia			uwalnianiu	
Rumunia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	LESCOL 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Rumunia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	LESCOL 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Rumunia	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	LESCOL XL	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Słowacja	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Czechy	Lescol 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Słowacja	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Czechy	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Słowacja	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Czechy	Lescol XL 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne

Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Lescol 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Lescol 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Liposit 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Liposit 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Vaditon 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Vaditon 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Hiszpania	Digaril 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Hiszpania	Digaril 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Hiszpania	Lymetel 20 mg	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Hiszpania	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A.	Lymetel 40 mg	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

	Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Hiszpania				
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Hiszpania	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Hiszpania	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Hiszpania	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Szwecja	Lescol	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Szwecja	Lescol	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB	Lescol Depot	80 mg	Tabletka o przedłużonym	Podanie doustne

	Box 1150 18311 Täby Szwecja			uwalnianiu	
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU LESCOL POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Lescol, całkowicie syntetyczny środek obniżający stężenie cholesterolu, jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, która jest odpowiedzialna za przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Preparat Lescol IR (Lescol o natychmiastowym uwalnianiu) w kapsułkach o mocy 20 mg i 40 mg został po raz pierwszy zarejestrowany w 1993 r. W 2000 r. przyznano pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Lescol XL (Lescol o przedłużonym uwalnianiu) w tabletkach o mocy 80 mg. Preparat Lescol 20 mg i 40 mg występuje w postaci twardych kapsułek żelatynowych, a preparat Lescol 80 mg – w postaci tabletek powlekanych o zmodyfikowanym uwalnianiu.

W dniu 24 lipca 2007 r. podmiot odpowiedzialny, firma Novartis, zakończyła działania podjęte w ramach projektu podziału prac w państwach UE (ang. EU Work Sharing Project) dotyczącego sformułowań odnoszących się do dzieci. Referencyjnym państwem członkowskim były Niemcy (BfArM). Po zakończeniu procedury podmiot odpowiedzialny przedstawił zatwierdzone sformułowania dotyczące dzieci we wszystkich państwach członkowskich UE.

Preparat Lescol został uwzględniony w wykazie produktów, których charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) mają zostać zharmonizowane, sporządzonym przez CMD(h) zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Harmonizacja zagadnień dotyczących jakości nie była częścią procedury określonej w art. 30.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

- **Pierwotna hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana**

CHMP zgodził się z podmiotem odpowiedzialnym, że w punkcie dotyczącym wskazań nie ma potrzeby zamieszczania dodatkowych twierdzeń dotyczących wykluczenia niektórych zaburzeń lipoproteinowych (np. odmian homozygotycznych hipercholesterolemii rodzinnej i innych typów zaburzeń lipidowych w klasyfikacji Fredricksona, takich jak dominująca hipertriglicerydemia i wtórne postaci hipercholesterolemii). CHMP zgodził się również z propozycją podmiotu odpowiedzialnego, aby w punkcie dotyczącym wskazań nie zamieszczać zalecenia oceny przyczyn wtórnej hipercholesterolemii. Zaakceptowano również propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą twierdzenia o odpowiedzi na leczenie dietetyczne i inne środki (np. ćwiczenia, zmniejszenie masy ciała), ponieważ jest ono zgodne z treścią informacji o innych produktach zawierających statyny.

CHMP zgodził się z następującym sformułowaniem zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny dla tego wskazania:

„Leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną jako uzupełnienie diety, jeśli odpowiedź na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod (tzn. ćwiczeń, zmniejszania masy ciała) jest niedostateczna.”

Populacja pediatryczna

Projekt badania z otwartą próbą i bez grupy kontrolnej placebo nie umożliwia wyciągnięcia solidnych wniosków w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa w tej populacji z uwagi na pewne ograniczenia metodologiczne. Ponadto wskazanie do stosowania u dzieci nie zostało zatwierdzone w ramach projektu podziału prac w państwach UE dotyczącym dzieci (ang. EU Paediatric Work Sharing Project), a w tej procedurze określonej w art. 30 nie przedstawiono nowych danych klinicznych. Dlatego też CHMP uznał, że dostępne dane kliniczne nie mogą być uznane za informacje odpowiednie do poparcia twierdzenia o wskazaniu do stosowania u dzieci.

- **Prewencja wtórna poważnych zdarzeń sercowych u osób dorosłych z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) po zabiegach przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)**

Wskazanie w prewencji wtórnej u pacjentów po PCI jest oparte na wynikach badania LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). Badanie LIPS (badanie LES-EUR-01) zostało przeprowadzone w celu oceny, czy leczenie fluwastatyną zmniejsza długoterminowe ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (ang. major adverse cardiac events, MACE) (tzn. zgonu z przyczyn sercowych, zawału serca niezakończono zgonem i rewaskularyzacji wieńcowej) u pacjentów z chorobą wieńcową po skutecznej PCI. Występowanie MACE wyniosło 21,4% w grupie fluwastatyny i 26,7% w grupie placebo. Na podstawie analizy regresji Coxa współczynnik ryzyka dla MACE oceniono na 0,78, co jest równoważne statystycznie istotnemu 22-procentowemu obniżeniu ryzyka MACE u pacjentów leczonych preparatem Lescol w porównaniu z grupą placebo. Współczynniki ryzyka (ang. risk ratio, RR) zgonu z przyczyn sercowych (RR 0,53) i zgonu z przyczyn sercowych lub zawału serca niezakończono zgonem (RR 0,69) wyniosły także poniżej 1, ale badanie nie miało mocy dla tych punktów końcowych. Wynik ten był niezależny od wartości wyjściowej cholesterolu całkowitego.

Ogółem preparat Lescol był bezpieczny i dobrze tolerowany, a obserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem zdarzeń niepożądanych.

CHMP zgodził się z następującym sformułowaniem zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny dla tego wskazania:

„Prewencja wtórna poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca po przezskórnej interwencji wieńcowej (patrz punkt 5.1).”

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

- **Pierwotna hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana**

Zalecenia dotyczące dawki początkowej

CHMP zgodził się, że proponowana dawka początkowa 40 mg u pacjentów wymagających obniżenia stężenia cholesterolu LDL o $\geq 25\%$ znajduje uzasadnienie w przedstawionych danych klinicznych. Z punktu widzenia skuteczności dawka 80 mg zapewniła niezawodne obniżenie cholesterolu LDL o co najmniej 30% w odniesieniu do wartości wyjściowej w 24. tygodniu. W analizie danych ze zbiorczej bazy danych klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny w czasie rejestracji preparatów Lescol IR i Lescol XL wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia cholesterolu LDL o $\geq 25\%$ za pomocą fluwastatyny w dawce 20 mg na dobę było małe. Ponadto względne zmniejszenie cholesterolu LDL jest podobne dla różnych wartości wyjściowych cholesterolu LDL. Dlatego CHMP zalecił, aby dawkę początkową 40 mg zwiększać do 80 mg na dobę w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, co jest bardziej właściwe z punktu widzenia skuteczności i bezpieczeństwa. Jest to także zgodne z zaleceniami dawkowania dla wszystkich innych statyn.

CHMP zgodził się z następującym sformułowaniem dotyczącym elastycznego dawkowania początkowego 40–80 mg:

„Zalecany zakres dawek wynosi 20–80 mg na dobę. U pacjentów wymagających docelowego obniżenia cholesterolu LDL o $< 25\%$ leczenie można rozpocząć od dawki 20 mg w postaci 1 kapsułki przyjmowanej wieczorem. U pacjentów wymagających docelowego obniżenia cholesterolu LDL o $\geq 25\%$ zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg w postaci 1 kapsułki przyjmowanej wieczorem. Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę w postaci dawki pojedynczej (jedna tabletka preparatu Lescol XL) podawanej o dowolnej porze dnia lub w postaci kapsułki 40 mg podawanej 2 razy na dobę (rano i wieczorem).”

Jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na profil lipidowy

Podmiot odpowiedzialny przedstawił opublikowane dane na poparcie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Lescol/Lescol XL w skojarzeniu z kwasem nikotynowym, cholestyraminą i fibratami. Jednak z uwagi na to, że podczas jednoczesnego stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA i fibratów lub niacyny obserwowano zwiększone ryzyko miopatii, podczas stosowania tych skojarzeń należy zachować ostrożność.

CHMP zaakceptował następujące sformułowanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny:
„Produkt Lescol jest skuteczny w monoterapii. Podczas terapii skojarzonej produktem Lescol i cholestyraminą lub innymi rezynami w celu uniknięcia istotnych interakcji wywołanych związaniem leku przez rezynę, lek należy podawać co najmniej 4 godziny po podaniu rezyiny. W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne stosowanie z niacyną lub fibratami, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia skojarzonego (stosowanie z fibratami lub niacyną – patrz punkt 4.5).”

- **Prewencja wtórna poważnych zdarzeń sercowych u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) po zabiegach przeszłkórnej interwencji wieńcowej (PCI)**

We wskazaniu w prewencji wtórnej w ChNS u pacjentów po przeszłkórnych zabiegach naprawczych/PCI jako właściwą zaproponowano zasadniczo dawkę 80 mg. W badaniu LIPS, które stanowi podstawę dla tego wskazania, fluwastatynę stosowano w dawce początkowej 80 mg na dobę (tzn. preparat Lescol IR 40 mg dwa razy na dobę).

CHMP zatwierdził następujące sformułowanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny:
„U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca po przeszłkórnej interwencji wieńcowej właściwa dawka dobową wynosi 80 mg.”

Czas przyjęcia leku i posiłki

W państwach członkowskich UE obowiązuje w dużej mierze spójne zalecenie, zgodnie z którym kapsułki preparatu Lescol mogą być przyjmowane niezależnie od posiłków.

Odstępy czasu podczas zwiększania dawki

Na podstawie danych dotyczących obniżania poziomu cholesterolu LDL w różnych punktach czasowych uzyskanych w wyniku analizy zbiorczej badań dotyczących skuteczności z programu rejestracji preparatu Lescol XL ustalono następujące zalecenie:

„Maksymalny wpływ obniżający stężenie lipidów za pomocą danej dawki można uzyskać po czterech tygodniach leczenia. Modyfikacja dawki powinna odbywać się w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych.”

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Z niewielkimi zmianami zaakceptowano opracowane w ramach projektu podziału prac sformułowania odzwierciedlające dane dotyczące dzieci.

CHMP zatwierdził następujące sformułowanie:

„Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Lescol/Lescol XL u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 9. roku życia z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy zalecić standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu, którą należy kontynuować w czasie leczenia.

Zalecaną dawką początkową jest jedna kapsułka 20 mg preparatu Lescol. Dawkę można modyfikować w odstępach 6-tygodniowych. Dawka powinna być ustalana indywidualnie na podstawie wyjściowej wartości cholesterolu LDL i zalecanego celu leczenia. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg w postaci dwóch kapsulek preparatu Lescol podawanych dwa razy na dobę lub w pojedynczej dawce preparatu Lescol 80 mg raz na dobę.

Nie przeprowadzono oceny stosowania fluwastatyny w skojarzeniu z kwasem nikotynowym, cholestyraminą lub fibratami u dzieci i młodzieży.

Preparat Lescol/Lescol XL był badany wyłącznie w populacji dzieci w wieku powyżej 9. roku życia z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną”.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jeśli chodzi o zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, istnieje w państwach członkowskich zgodność co do twierdzenia o braku konieczności modyfikacji dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Twierdzenie, że preparat Lescol XL jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym stałym podwyższeniem stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy jest zamieszczone w omawianym punkcie 4.2 oraz w punktach 4.3, 4.4, i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Analizy danych ze zbiorczej bazy wyników badań klinicznych i badania ALERT przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dostarczyły dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fluwastatyny w dawce 40–80 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak w dalszym ciągu niemożliwe jest wyciągnięcie właściwych wniosków w odniesieniu do korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dawek większych niż 40 mg w ciężkiej niewydolności nerek z powodu braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania pomiędzy dawkami preparatu Lescol 40 i 80 mg na dobę i ograniczonej populacji pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Niemniej jednak dostępne dane sugerują, że nie występują poważne zagrożenia bezpieczeństwa wynikające ze stosowania preparatu Lescol w porównaniu z placebo we wszystkich kategoriach czynności nerek. Zatem nie ma wyraźnego powodu, aby przeciwwskazać dawki przewyższające 40 mg w ciężkiej niewydolności nerek, jednak byłoby bardziej właściwe, aby wdrażać te dawki z zachowaniem ostrożności.

Uzgodniono następujące sformułowanie zaproponowane za podstawie zaleceń CHMP:

„Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt Lescol/Lescol XL jest metabolizowany w wątrobie i mniej niż 6% podanej dawki jest wydzielane w moczu. Właściwości farmakokinetyczne fluwastatyny nie zmieniają się u pacjentów z łagodną i ciężką niewydolnością nerek. U tych pacjentów nie ma zatem potrzeby modyfikacji dawki, jednak z powodu ograniczonych doświadczeń dotyczących stosowania dawek przewyższających 40 mg w ciężkiej niewydolności nerek ($CrCl < 0,5$ ml/s lub 30 ml/min) dawki te należy wdrażać z zachowaniem ostrożności.”

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

We wszystkich państwach członkowskich UE panuje zgodność co do przeciwwskazań do stosowania preparatu Lescol/Lescol XL u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na fluwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym stałym podwyższeniem stężenia transaminaz w surowicy. Biorąc pod uwagę możliwość teratogennego działania statyn jako klasy leków, profil korzyści do ryzyka podczas stosowania w ciąży został uznany za niekorzystny dla statyn, w tym fluwastatyny, i przeciwwskazanie do stosowania w ciąży jest uzasadnione.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż rutynowe monitorowanie transaminaz było ostatnio odradzane przez różnych ekspertów, CHMP uznał za słuszne utrzymanie zalecenia dotyczącego monitorowania czynności wątroby, co w ostatnim dziesięcioleciu/ostatnich dziesięcioleciach zostało włączone do praktyki klinicznej.

Proponowana treść zaleceń w odniesieniu do mięśni szkieletowych odzwierciedla sformułowanie, które jest obecnie stosowane w większości państw członkowskich UE i jest zgodne z różnymi opublikowanymi zaleceniami dotyczącymi ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania w odniesieniu do mięśni szkieletowych. CHMP zatwierdził zgłoszoną przez podmiot odpowiedzialny propozycję zamieszczenia twierdzenia o zgłaszanych izolowanych przypadkach miopatii po dopuszczeniu do obrotu podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny z cyklosporyną i twierdzenia dotyczącego jednoczesnego stosowania fluwastatyny i kolchicyny. Szczegółowe odniesienie do stosowania cyklosporyny po przeszczepie serca wydaje się dostatecznie ujęte w ogólnym twierdzeniu dotyczącym leków immunosupresyjnych.

Na podstawie raportu grupy roboczej ds. bezpieczeństwa farmakoterapii (PhVWP) dotyczącego związku inhibitorów reduktazy HMG-CoA ten punkt został także uaktualniony poprzez dodanie informacji dotyczącej choroby śródmiąższowej płuc. CHMP zatwierdził sformułowanie zaproponowane w odniesieniu do dzieci zgodne ze sformułowaniem uzgodnionym w ramach projektu podziału prac w państwach członkowskich UE.

Brakuje dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania preparatu Lescol u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, a informacja o tym została zamieszczona w tym punkcie.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z pokarmem zostały ograniczone wyłącznie do soku grejpfrutowego.

Punkt 4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Podmiot odpowiedzialny zgodził się, że skoro nie można wykluczyć szkodliwego wpływu statyn na płód (lub na noworodka karmionego piersią), przeciwwskazanie jest medycznie uzasadnione.

Włączono zalecenia dotyczące tego, że kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji i że leczenie powinno zostać przerwane, jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania preparatu Lescol/Lescol XL.

W przeważającej większości państw członkowskich UE preparat Lescol/Lescol XL jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią i twierdzenie dotyczące tego wpływu zostało włączone przez podmiot odpowiedzialny.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zamieszczono twierdzenie o braku przeprowadzonych badań dotyczących oceny wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Obecnie wymienione działania niepożądane z wyjątkiem reakcji anafilaktycznej, która została włączona niedawno, są konsekwentnie umieszczane w ChPL w państwach członkowskich UE. Informacja o produkcie została także uaktualniona zgodnie z raportem PhVWP dotyczącym inhibitorów reduktazy HMG-CoA; włączono do niej następujące zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane w przypadku niektórych statyn: zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary nocne, utrata pamięci, zaburzenia seksualne, depresja, wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc zwłaszcza przy długotrwałym leczeniu. Podmiot odpowiedzialny włączył także twierdzenie opracowane w ramach projektu podziału prac w państwach członkowskich UE.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

Ogólne zalecenie dotyczące monitorowania czynności wątroby i poziomu CK wydało się rozsądnym podejściem, zważywszy, że zasadniczo można spodziewać się wpływu na wątrobę i mięśnie przy przedawkowaniu statyn. Ogólne zalecenie stosowania „środków podtrzymujących” obejmuje środki oczyszczania żołądka i jelit, jeśli zostanie to uznane za właściwe.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

Z powodu różnorodności sposobów przedstawiania w różnych państwach członkowskich danych z badań klinicznych w dyslipidemii zaproponowano zwięzłe podejście z włączeniem danych dotyczących preparatu Lescol IR z zebranych badań z grupami kontrolnymi placebo i danych z programu rozwoju preparatu Lescol XL. W celu zwiększenia czytelności informacji i ułatwienia stosowania wyniki z 24. tygodnia z obu programów zostały przedstawione w jednej tabeli, co ograniczyło powtórzenia treści.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował podsumowanie danych z badania LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) z zamieszczeniem twierdzenia, że znaczenie wyników angiograficznych nie jest znane.

Podmiot odpowiedzialny uznał za najbardziej treściwe i w związku z tym zaproponował podsumowanie danych z badania klinicznego LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), które jest obecnie zamieszczone w większości państw członkowskich. Dodano informację, że badanie zostało przeprowadzone u pacjentów po PCI.

Uwzględniono także informacje odnoszące się do dzieci opracowane w ramach projektu podziału prac w państwach członkowskich UE z niewielkimi zmianami redakcyjnymi.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

CHMP zatwierdził sformułowanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas procedury podmiot odpowiedzialny został poproszony o streszczenie tego punktu z podsumowaniem wyników badań przedklinicznych i twierdzeń dotyczących jakości zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyk produktu leczniczego. Po wprowadzeniu zmian CHMP zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego:

„W konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniono występowania innych zagrożeń dla człowieka niż te, które wynikają z mechanizmu działania leku. W badaniach dotyczących toksyczności wykryto różne zaburzenia, które są wspólne dla inhibitorów reduktazy HMG-CoA. W oparciu o obserwacje kliniczne przeprowadzanie testów oceny czynności wątroby zostało już zalecone (patrz punkt 4.4). Inne działania toksyczne obserwowane u zwierząt nie mają znaczenia u ludzi lub występowały podczas ekspozycji na poziomie w wystarczającym stopniu przekraczającym maksymalną ekspozycję u ludzi, co ma małe znaczenie podczas stosowania klinicznego. Pomimo teoretycznych ustaleń dotyczących wpływu cholesterolu na rozwój zarodka, w badaniach na zwierzętach nie wykryto szkodliwego wpływu fluwastatyny na rozwój zarodka i płodu.”

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystyki produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Lescol pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

CHMP uznał, że dostępne dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny przemawiają za poparciem następujących wskazań:

- Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii i dyslipidemii mieszanej jako uzupełnienie diety, jeśli odpowiedź na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia (tzn. ćwiczeń, zmniejszenia masy ciała) jest niedostateczna.
- Prewencja wtórna poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca po przeszłój interwencji wieńcowej (patrz punkt 5.1).

CHMP uznał, że przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dane, które miały poprzeć wskazanie o treści: *„Produkt Lescol/Lescol XL jest wskazany w celu zmniejszenia postępu miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią i chorobą niedokrwienną serca”*, nie mają znaczenia klinicznego, a zatem nie można było ustalić korzystnego stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas oceny danych odnoszących się do dzieci w ramach procedury podziału prac w państwach członkowskich UE nie zatwierdzono wskazania do stosowania u dzieci. Ponieważ w czasie tej harmonizacyjnej procedury arbitrażu nie przedstawiono nowych danych, CHMP potwierdził, że nie można przyznać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do stosowania u dzieci w ramach tej procedury harmonizacyjnej na mocy art. 30. Jednak właściwe sformułowania odnoszące się do dzieci zostały włączone w punktach ustalonych w ramach procedury podziału prac w państwach członkowskich UE; punkty 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Ponieważ dostępne dane nie wskazują na poważne zagrożenia bezpieczeństwa podczas stosowania preparatu Lescol w porównaniu z placebo we wszystkich kategoriach czynności nerek, CHMP uznał, że dawki przewyższające 40 mg nie będą przeciwwskazane, ale konieczne będzie wdrażanie tych dawek z zachowaniem ostrożności. W odniesieniu do punktu 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie” propozycja podmiotu odpowiedzialnego po wprowadzeniu zmian została uznana przez CHMP za dopuszczalną.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 20 mg kapsułki, twarde

Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki, twarde

Lescol XL i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: fluwastatyna (w postaci soli sodowej fluwastatyny)

Jedna kapsułka produktu Lescol zawiera 21,06 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 20 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu lub 42,12 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 40 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu.

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu produktu Lescol XL zawiera 84,24 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 80 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu.

Substancje pomocnicze:

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka, twarda

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dyslipidemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii u dorosłych pacjentów, jako uzupełnienie diety, gdy nie uzyskano odpowiedniego efektu po zastosowaniu diety i innych metod niefarmakologicznych (np. ćwiczeń fizycznych, zmniejszenia masy ciała).

Wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca

Wtórna profilaktyka poważnych zdarzeń sercowych u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, po przezskórnych interwencjach wieńcowych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dyslipidemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lescol/Lescol XL pacjenci powinni stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu. Dietę należy kontynuować podczas stosowania leku.

Dawkę początkową i podtrzymującą należy dostosowywać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C oraz zalecanego celu leczenia.

Zalecany zakres dawek wynosi od 20 do 80 mg/dobę. W przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia wartości LDL-C do < 25% można zastosować dawkę początkową wynoszącą 20 mg w postaci jednej kapsułki wieczorem. W przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia wartości LDL-C do ≥25%, zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg w postaci jednej kapsułki wieczorem.

Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę podawanych w postaci dawki pojedynczej (jedna tabletka Lescol XL) o każdej porze dnia lub w postaci jednej kapsułki wynoszącej 40 mg dwa razy na dobę (jedna kapsułka rano i jedna kapsułka wieczorem).

Maksymalne zmniejszenie stężenia lipidów pod wpływem danej dawki leku występuje w ciągu 4 tygodni. Dawkę można dostosowywać co 4 tygodnie lub rzadziej.

Wtórna profilaktyka choroby niedokrwiennej serca

W przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca po przezskórnej interwencji wieńcowej właściwa dawka wynosi 80 mg na dobę.

Produkt Lescol jest skuteczny w monoterapii. Gdy produkt Lescol stosuje się w skojarzeniu z cholestyraminą lub innymi żywicami, należy go podać co najmniej 4 godziny po podaniu tych żywic, aby uniknąć istotnych interakcji wynikających z wiązania leku z żywicami. W przypadku konieczności zastosowania w skojarzeniu z fibratem lub niacyną, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jednoczesnego ich stosowania (stosowanie w skojarzeniu z fibratami lub niacyną patrz punkt 4.5).

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Lescol/Lescol XL u dzieci i młodzieży w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, powinno się zastosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu, którą należy kontynuować podczas stosowania leku.

Zalecana dawka początkowa to jedna kapsułka produktu Lescol 20 mg. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 6-tygodniowych. Dawki należy ustalać indywidualnie w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C oraz zalecanego celu leczenia. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg podawane w postaci kapsułek Lescol 40 mg dwa razy na dobę lub jednej tabletki Lescol 80 mg raz na dobę.

Brak badań dotyczących stosowania fluwastatyny w skojarzeniu z kwasem nikotynowym, cholestyraminą lub pochodnymi kwasu fibrynowego (fibratami) u dzieci i młodzieży.

Produkt Lescol/Lescol XL był badany wyłącznie u dzieci w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią.

Niewydolność nerek

Produkt Lescol/Lescol XL jest metabolizowany w wątrobie, a mniej niż 6% podanej dawki wydalone jest z moczem. Farmakokinetyka fluwastatyny nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek stopnia łagodnego do ciężkiego. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki w przypadku tych pacjentów, natomiast w związku z ograniczonym doświadczeniem w stosowaniu dawek > 40 mg na dobę należy ostrożnie rozpoczynać ich stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <0,5 ml/sek. lub 30 ml/min.).

Niewydolność wątroby

Produkt Lescol/Lescol XL jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy o nieznanej etiologii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w tej populacji.

Sposób podawania

Produkt Lescol w postaci kapsułek i Lescol XL w postaci tabletek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego, należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Lescol/Lescol XL jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na fluwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy o nieznanym etiologii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).
- podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających stężenie lipidów, przed rozpoczęciem leczenia, jak również przez okres 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki, a następnie okresowo zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy i utrzymywania się takich wartości, lek należy odstawić. Bardzo rzadko obserwowano zapalenie wątroby związane prawdopodobnie ze stosowaniem preparatu, ustępujące po przerwaniu leczenia tym preparatem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lescol/Lescol XL u pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie lub u osób nadużywających alkoholu.

Mięśnie szkieletowe

Po zastosowaniu fluwastatyny rzadko zgłaszano występowanie miopatii. Zapalenie mięśni i rozpad mięśni prążkowanych zgłaszano bardzo rzadko. U pacjentów z rozproszonymi bólami mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwością lub osłabieniem mięśni i (lub) znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej - CK, należy podejrzewać miopatię, zapalenie mięśni lub rozpad mięśni prążkowanych. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza, jeśli równocześnie występuje złe samopoczucie lub gorączka.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

W przypadku pacjentów, u których przyjmowanie statyn nie jest związane z występowaniem reakcji opisanych powyżej, nie ma podstaw do rutynowego monitorowania całkowitej aktywności kinazy kreatynowej czy też aktywności innych enzymów mięśniowych w osoczu. Jeśli oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej jest konieczne, nie należy go przeprowadzać po wyczerpujących ćwiczeniach fizycznych oraz jeśli współistnieje prawdopodobna, alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej, ze względu na trudności z prawidłową interpretacją wyników.

Przed leczeniem

Tak jak w przypadku innych statyn, lekarz powinien zalecać stosowanie fluwastatyny z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy i jej powikłań. Pomiar aktywności kinazy kreatynowej należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia fluwastatyną w następujących przypadkach:

- Zaburzenia czynności nerek.
- Niedoczynność tarczycy.
- Dziedziczne schorzenia układu mięśniowego w wywiadzie indywidualnym lub w wywiadzie rodzinnym.
- Jeśli w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie.
- Nadużywanie alkoholu.
- U osób w podeszłym wieku (wiek powyżej 70 lat), należy rozważyć konieczność wykonywania tych oznaczeń ze względu na możliwość występowania innych czynników sprzyjających wystąpieniu rhabdomyolizy.

W takich przypadkach należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia; wskazana jest obserwacja kliniczna. Jeżeli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy) w chwili rozpoczęcia leczenia, należy powtórzyć

badanie w ciągu następnych 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeżeli aktywność kinazy kreatynowej jest wciąż znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy) nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Jeśli u pacjentów przyjmujących fluwastatynę wystąpią objawy ze strony mięśni, takie jak ból, osłabienie czy skurcze, należy wykonać pomiar aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność ta będzie znacząco zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy) leczenie należy przerwać.

Jeżeli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują dyskomfort, nawet w przypadku kiedy aktywność kinazy kreatynowej nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Po ustąpieniu objawów ze strony mięśni i powrocie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do normy można rozważyć ponowne wprowadzenie fluwastatyny albo innej statyny, ale tylko w najmniejszej skutecznej dawce i pod ścisłą kontrolą stanu zdrowia pacjenta.

Ryzyko miopatii zwiększa się u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne (w tym cyklosporynę), pochodne kwasu fibrynowego (fibraty), kwas nikotynowy lub erytromycynę jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano pojedyncze przypadki miopatii po jednoczesnym stosowaniu fluwastatyny i cyklosporyny oraz fluwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących wyżej wymienione leki równocześnie z produktem Lescol/Lescol XL (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowe choroby płuc

Po zastosowaniu niektórych statyn, w wyjątkowych przypadkach zgłaszano występowanie śródmiąższowych chorób płuc, zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Możliwe objawy to duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (uczucie zmęczenia, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu przez okres dłuższy niż 2 lata nie były oceniane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak danych dotyczących wpływu na dojrzewanie fizyczne, psychiczne oraz płciowe podczas długotrwałego leczenia. Długoterminowa skuteczność stosowania produktu Lescol/Lescol XL u dzieci w celu zmniejszenia zapadalności na choroby i umieralności dorosłych nie zostały ustalone (patrz punkt 5.1).

Stosowanie fluwastatyny oceniano jedynie u dzieci w wieku 9 lat i starszych z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (szczegóły, patrz punkt 5.1). Z uwagi na bardzo ograniczone doświadczenie stosowania preparatu u dzieci przed okresem dojrzewania, przed rozpoczęciem leczenia należy bardzo uważnie ocenić potencjalne ryzyko i korzyści.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Brak danych dotyczących stosowania fluwastatyny u pacjentów z bardzo rzadko występującą tzw. homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pochodne kwasu fibrynowego (fibraty) i niacyna (kwas nikotynowy)

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny z bezafibratem, gemfibrozylem, cyprofibratem lub niacyną (kwasem nikotynowym) nie ma klinicznie istotnego wpływu na biodostępność fluwastatyny czy innych środków zmniejszających stężenie lipidów. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z leczenia skojarzonego i stosować takie połączenia wyłącznie pod warunkiem zachowania ostrożności, ze względu na doniesienia o zwiększonym ryzyku występowania miopatii i

(lub) rabdomiolizy w przypadkach jednoczesnego stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA z którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.4).

Kolchicyny

W pojedynczych przypadkach przy jednoczesnym stosowaniu kolchicyn, zgłaszano występowanie toksycznych działań na mięśnie, w tym bólu i osłabienia mięśni. Należy dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z jednoczesnym leczeniem kolchicynami, a takie połączenie należy stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Badania z udziałem pacjentów po przeszczepie nerki wskazują, że dostępność biologiczna fluwastatyny (w dawce do 40 mg na dobę) nie zwiększyła się do klinicznie istotnej wartości u pacjentów, którym podawano stałe dawki cyklosporyny. Wyniki innego badania, w którym tabletki Lescol XL (80 mg fluwastatyny) podawano pacjentom po przeszczepie nerki przyjmującym stałe dawki cyklosporyny wykazały, że ekspozycja na fluwastatynę (pole pod krzywą AUC) i stężenie maksymalne (C_{max}) były zwiększone dwukrotnie w porównaniu do historycznych danych uzyskanych w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Mimo, iż te zwiększenia stężenia fluwastatyny nie były klinicznie istotne, leczenie skojarzone z cyklosporyną należy stosować z zachowaniem ostrożności. Dawka początkowa i dawka podtrzymująca fluwastatyny powinna być możliwie jak najmniejsza w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną.

Zarówno kapsułki Lescol (40 mg fluwastatyny), jak i tabletki Lescol XL (80 mg fluwastatyny) nie miały wpływu na dostępność biologiczną cyklosporyny w leczeniu skojarzonym.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Po podaniu zdrowym ochotnikom fluwastatyny i warfaryny (pojedyncza dawka) nie stwierdzono wpływu na stężenie warfaryny w osoczu i na czas protrombinowy, w porównaniu do stosowania warfaryny w monoterapii.

Jednak u pacjentów leczonych fluwastatyną w skojarzeniu z warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny bardzo rzadko zgłaszano pojedyncze incydenty krwawienia i (lub) wydłużenia czasu protrombinowego. Zaleca się monitorowanie czasu protrombinowego na początku leczenia fluwastatyną, po odstawieniu fluwastatyny lub zmianie dawkowania u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny.

Ryfampicyna

Podanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom, którym wcześniej podano ryfampicynę spowodowało zmniejszenie biodostępności fluwastatyny o ok. 50%. Mimo, iż aktualnie brak klinicznych dowodów, na to, że skuteczność fluwastatyny w zmniejszaniu stężenia lipidów została zmieniona, w przypadku pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu z zastosowaniem ryfampicyny (np. w leczeniu gruźlicy), należy odpowiednio dostosować dawkę fluwastatyny tak, aby zapewnić właściwe zmniejszenie stężenia lipidów.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów otrzymujących doustne pochodne sulfonilomocznika (glibenklamid (gliburyd), tolbutamid) w leczeniu cukrzycy insulinozależnej (typu 2), włączenie fluwastatyny nie powoduje klinicznie istotnych zmian w kontroli glikemii. U pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych glibenklamidem (n=32) podawanie fluwastatyny (w dawce 40 mg dwa razy na dobę przez 14 dni) skutkowało zwiększeniem średnich wartości C_{max} , AUC i $t_{1/2}$ glibenklamidu odpowiednio o około 50%, 69% i 121%. Glibenklamid (w dawce od 5 do 20 mg na dobę) zwiększał średnie wartości C_{max} i AUC fluwastatyny odpowiednio o 44% i 51%. W badaniu tym nie odnotowano zmian w stężeniach glukozy, insuliny, ani C-peptydu. Jednakże, zaleca się monitorowanie stanu pacjentów przyjmujących równocześnie glibenklamid (gliburyd) i fluwastatynę w przypadku zwiększenia dawki fluwastatyny do 80 mg na dobę.

Leki wiążące kwasy żółciowe

Fluwastatyna powinna być podawana przynajmniej 4 godziny po podaniu żywicy (np. cholestyraminy), w celu uniknięcia interakcji o istotnym znaczeniu, polegającej na wiązaniu się leku z żywicą.

Flukonazol

Podawanie fluwastatyny zdrowym ochotnikom leczonym wcześniej flukonazolem (inhibitorem CYP 2C9) spowodowało zwiększenie ekspozycji i maksymalnego stężenia fluwastatyny o około 84% i 44%. Mimo braku dowodów klinicznych wskazujących na zmianę profilu bezpieczeństwa fluwastatyny u pacjentów leczonych wcześniej flukonazolem przez 4 dni, należy zachować ostrożność podając fluwastatynę jednocześnie z flukonazolem.

Leki blokujące receptory histaminowe H_2 i inhibitory pompy protonowej

Podawanie fluwastatyny jednocześnie z cymetydyną, ranitydyną lub omeprazolem powoduje zwiększenie biodostępności fluwastatyny, nie ma to jednak znaczenia klinicznego.

Fenytoina

Ogólne nasilenie zmian w farmakokinetyce fenytoiny podczas leczenia skojarzonego z fluwastatyną jest stosunkowo niewielkie i nie ma znaczenia klinicznego. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania fluwastatyny, wystarczy rutynowe monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.

Leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy

Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania fluwastatyny jednocześnie z propranololem, digoksyną, losartanem lub amlodypiną. Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że nie ma konieczności monitorowania ani dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego podawania tych leków z fluwastatyną.

Itrakonazol i erytromycyna

Jednoczesne stosowanie fluwastatyny z silnymi inhibitorami cytochromu P450(CYP)3A4, itrakonazolem oraz z erytromycyną wpływa minimalnie na biodostępność fluwastatyny. Biorąc pod uwagę minimalny wpływ tego enzymu na metabolizm fluwastatyny należy spodziewać się, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby inne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, cyklosporyna) wpływały na biodostępność fluwastatyny.

Sok grejpfrutowy

W związku z brakiem interakcji fluwastatyny z innymi substratami CYP3A4 nie należy spodziewać się interakcji fluwastatyny z sokiem grejpfrutowym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania fluwastatyny u kobiet w ciąży.

Ponieważ inhibitory reduktazy HMG-CoA zmniejszają syntezę cholesterolu, a być może także innych biologicznie czynnych substancji pochodnych cholesterolu, stosowane u kobiet w ciąży mogą spowodować uszkodzenie płodu. Z tego względu stosowanie produktu Lescol/Lescol XL jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Lescol/Lescol XL, należy przerwać leczenie.

Laktacja

Na podstawie danych uzyskanych z badań przedklinicznych należy oczekiwać, że fluwastatyna jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu fluwastatyny na noworodki/niemowlęta.

Stosowanie produktu Lescol/Lescol XL jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu fluwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony żołądka i jelit o niewielkim nasileniu, bezsenność oraz ból głowy.

Działania niepożądane zostały oszacowane pod względem częstości występowania (Tabela 1), rozpoczynając od najczęściej występujących: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Bardzo rzadko:	Parestezje, dysestezje, hipostezje, które są również związane z hiperlipidemią
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Niestrawność, ból brzucha, nudności
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości takie jak wysypka, pokrzywka
Bardzo rzadko:	Inne reakcje skórne (np. wyprysk, zapalenie skóry, wysypka pęcherzykowa), obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Ból mięśni, osłabienie mięśni, miopatia
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, reakcje toczniopodobne

Następujące działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary nocne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Profil bezpieczeństwa stosowania fluwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniany u 114 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat w dwóch otwartych badaniach bez grupy porównawczej był podobny do obserwowanego u dorosłych. W obu badaniach nie zaobserwowano wpływu na wzrost ani na dojrzewanie płciowe. W badaniach tych możliwość zaobserwowania opisanych działań niepożądanych była jednak niewielka.

Badania laboratoryjne

Występowanie nieprawidłowości w biochemicznych wskaźnikach czynności wątroby wiązano z działaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i innych czynników zmniejszających stężenie lipidów. Na podstawie zbiorczej analizy kontrolowanych badań klinicznych potwierdzone zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej do wartości ponad 3-krotnie większych od górnej granicy normy stwierdzono u 0,2% pacjentów stosujących kapsułki Lescol w dawce 20 mg/dobę, u 1,5%-1,8% pacjentów stosujących kapsułki Lescol w dawce 40 mg/dobę, u 1,9% pacjentów stosujących tabletki Lescol XL w dawce 80 mg/dobę oraz u 2,7%-4,9% pacjentów leczonych kapsułkami Lescol 40 mg dwa razy na dobę. U większości pacjentów nieprawidłowości te nie dawały żadnych objawów. Znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do wartości ponad 5-krotnie przewyższających górną granicę normy wystąpiło w przypadku bardzo niewielu pacjentów (0,3% - 1,0%).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie z przedawkowaniem fluwastatyny jest ograniczone. Brak specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lescol/Lescol XL. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie konieczności leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby i stężenie kinazy kreatynowej w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10A A04

Fluwastatyna, całkowicie syntetyczna substancja zmniejszająca stężenie cholesterolu, jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, warunkującej przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Działa przede wszystkim w wątrobie i jest głównie racematem dwóch erytroenancjomerów, z których jeden wykazuje aktywność farmakologiczną. W wyniku hamowania biosyntezy cholesterolu następuje zmniejszenie zawartości cholesterolu w komórkach wątroby, co pobudza syntezę receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDL), na skutek czego zwiększa się wychwyt cząsteczek LDL. Ostatecznym wynikiem tych procesów jest zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu.

Produkt Lescol/Lescol XL zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, apo-B i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie HDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią i dyslipidemią mieszaną.

W 12 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z hiperlipoproteinemią typu IIa lub IIb, Lescol w monoterapii podawano 1621 pacjentom w dawkach dobowych po 20 mg, 40 mg i 80 mg (40 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej 6 tygodni. Analiza po 24 tygodniach wykazała, że dobowe dawki w wysokości 20 mg, 40 mg i 80 mg spowodowały zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo-B) i trójglicerydów (TG) w stopniu zależnym od dawki, a także wzrost stężenia cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) (patrz Tabela 2).

Produkt Lescol XL podawano ponad 800 pacjentom uczestniczącym w trzech badaniach kluczowych (ang. pivotal) z 24-tygodniowym okresem aktywnego leczenia oraz dokonywano porównania z leczeniem produktem Lescol 40 mg podawanym raz lub dwa razy na dobę. Produkt Lescol XL

podawany w pojedynczej dawce dobowej 80 mg spowodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C), trójglicerydów (TG) i apolipoproteiny B (Apo-B) (patrz Tabela 2).

Odpowiedź terapeutyczna jest wyraźna po 2 tygodniach stosowania leku, a maksymalną odpowiedź uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. Po czterech tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło 38%, a po 24 tygodniach (punkt końcowy) średnie zmniejszenie LDL-C wyniosło 35%. Obserwowano również istotne zwiększenie stężenia HDL-C.

Tabela 2 Średnia zmiana procentowa parametrów lipidowych od stanu wyjściowego do 24 tygodnia
Badania kontrolowane placebo (Lescol) i badania z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (Lescol XL)

Dawka	Total-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Wszyscy pacjenci										
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 dwa razy na dobę 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
Wyjściowa wartość 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 dwa razy na dobę 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 Dane dla produktu Lescol z 12 badań kontrolowanych placebo

² Dane dla tabletek Lescol XL 80 mg z 24-tygodniowych badań kontrolowanych

W badaniu lipoprotein i miażdżycy tętnic wieńcowych (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study – LCAS), wpływ fluwastatyny na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ilościowej angiografii wieńcowej u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 35 do 75 lat) z chorobą niedokrwienną serca i wyjściowym poziomem LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). W tym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym, 429 pacjentów było leczonych fluwastatyną w dawce 40 mg/dobę lub placebo. Ilościowe angiogramy wieńcowe oceniano przy rozpoczęciu badania oraz po 2,5 roku leczenia. Oceny tej dokonano u 340 z 429 pacjentów. Leczenie fluwastatyną spowalniało progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych o 0,072 mm (95% przedział ufności dla różnicy pomiędzy metodami leczenia od -0,1222 do -0,022 mm) w okresie 2,5 roku, mierzoną jako zmiana minimalnej średnicy światła (fluwastatyna -0,028 mm w porównaniu z placebo -0,100 mm). Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy wynikami badań angiograficznych i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badaniu zapobiegania interwencji za pomocą preparatu Lescol (ang. Lescol Intervention Prevention Study – LIPS) oceniano wpływ fluwastatyny na poważne zdarzenia sercowe (ang. major adverse cardiac events – MACE, tzn. śmierć sercową, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i rewaskularyzację wieńcową) u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, poddanych pierwszej udanej przeszłokornej interwencji wieńcowej. Do badania włączono pacjentów płci męskiej i żeńskiej (w wieku od 18 do 80 lat), z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego od 3,5 do 7,0 mmol/l (od 135 do 270 mg/dl).

W tym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu, fluwastatyna (n = 844) podawana w dawce 80 mg na dobę przez ponad 4 lata znacznie redukowała ryzyko pierwszego MACE o 22% (p = 0,013) w porównaniu z placebo (n = 833). Pierwszorzędkowy punkt końcowy MACE wystąpił u 21,4% pacjentów stosujących fluwastatynę w porównaniu do 26,7% pacjentów przyjmujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka wyniosła 5,2%

dla 95% przedziału ufności: 1,1 do 9,3). Te korzystne działania były szczególnie wyraźne u osób z cukrzycą oraz u pacjentów z miażdżycą wielonaczyniową.

Dzieci

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Lescol i Lescol XL oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w dwóch otwartych badaniach klinicznych bez grupy porównawczej przez okres 2 lat. 114 pacjentów (66 chłopców i 48 dziewczynek) otrzymywało fluwastatynę w postaci kapsułek Lescol (20 mg/dobę lub 40 mg dwa razy na dobę) lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu Lescol XL 80 mg raz na dobę. W zależności od stężenia cholesterolu LDL stopniowo zwiększano dawkę.

Do pierwszego badania zostało włączonych 29 chłopców przed okresem dojrzewania, w wieku od 9 do 12 lat, u których stężenie cholesterolu LDL wynosiło > 90 percentyla dla wieku, a jedno z rodziców obciążone było pierwotną hipercholesterolemią oraz u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono przedwczesną chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego lub żółtaki ścięgniaste. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 226 mg/dl, równowartość 5,8 mmol/l (w zakresie 137 - 354 mg/dl równowartość 3,6 - 9,2 mmol/l). Początkowo wszystkim pacjentom podawano kapsułki Lescol 20 mg na dobę. Stopniowo, co 6 tygodni zwiększano dawkę do 40 mg na dobę i następnie 80 mg na dobę (40 mg dwa razy na dobę), aż do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL wynoszącego od 96,7 do 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l – 3,2 mmol/l).

Do drugiego badania włączono 85 pacjentów płci męskiej i żeńskiej, w wieku od 10 do 16 lat ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl (równowartość 4,9 mmol/l) lub cholesterolem LDL > 160 mg/dl (równowartość 4,1 mmol/l) oraz z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, lub stężeniem cholesterolu LDL > 160 mmol/dl (równowartość 4,1 mmol/l) i udowodnionym defektem receptora LDL. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 225 mg/dl, równowartość 5,8 mmol/l (w zakresie 148 – 343 mg/dl, równowartość 3,8 – 8,9 mmol/l). Początkowo wszystkim pacjentom podawano kapsułki Lescol 20 mg raz na dobę stopniowo co 6 tygodni zwiększając dawkę do 40 mg na dobę i następnie 80 mg na dobę (tabletki Lescol XL 80 mg), aż do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Siedemdziesięciu pacjentów było w okresie dojrzewania lub po okresie dojrzewania (skuteczność oceniano u n=69 pacjentów).

W pierwszym badaniu (z udziałem chłopców przed okresem dojrzewania), Lescol w dawkach od 20 mg do 80 mg na dobę zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego (total-C) i cholesterolu LDL w osoczu o odpowiednio 21% i 27%. Średnie stężenie cholesterolu, które osiągnięto wynosiło 161 mg/dl, równowartość 4,2 mmol/l (w zakresie 74 – 336 mg/dl, równowartość 1,9 – 8,7 mmol/l). W drugim badaniu (z udziałem chłopców i dziewcząt w okresie dojrzewania i po okresie dojrzewania), Lescol w dawkach od 20 mg do 80 mg na dobę zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego (total-C) i cholesterolu LDL w osoczu o odpowiednio 22% i 28%. Średnia wartość stężenia cholesterolu LDL, którą osiągnięto wynosiła 159 mg/dl stanowiąca równowartość 4,1 mmol/l (w zakresie: 90 – 295 mg/dl, stanowiące równowartość 2,3 – 7,6 mmol/l).

U większości pacjentów w obu badaniach (83% w pierwszym badaniu i 89% w drugim badaniu) dawkę zwiększono do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 80 mg. W punkcie końcowym, 26 do 30% pacjentów osiągnęło zamierzone stężenie cholesterolu LDL wynoszące < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo fluwastatyna w postaci roztworu wchłania się szybko i całkowicie (98%). Po podaniu doustnym preparatu Lescol XL, szybkość wchłaniania fluwastatyny była o prawie 60% wolniejsza w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy średni czas trwania był wydłużony o około 4 godziny. Po spożyciu posiłku wchłanianie leku zachodzi wolniej.

Dystrybucja

Fluwastatyna działa głównie w wątrobie, która jest także głównym miejscem jej metabolizmu. Bezwzględna dostępność biologiczna leku, oceniana na podstawie jego stężenia we krwi wynosi 24%. Objętość dystrybucji (V_z/f) fluwastatyny wynosi 330 l. Ponad 98% leku krążącego we krwi jest związana z białkami osocza, przy czym na stopień wiązania nie ma wpływu stężenie fluwastatyny, warfaryny, kwasu salicylowego ani glibenklamidu.

Biotransformacja

Fluwastatyna jest głównie metabolizowana w wątrobie. Głównymi związkami występującymi we krwi jest fluwastatyna i jej nieczynny farmakologicznie metabolit: kwas N-deizopropylopropionowy. Metabolity hydroksylowane są czynne farmakologicznie, ale nie przenikają do krążenia ogólnego. Fluwastatyna podlega biotransformacji przy udziale kilku, alternatywnych izoenzymów CYP450 i stąd jest stosunkowo niewrażliwa na hamowanie CYP450.

Fluwastatyna hamuje tylko metabolizm związków metabolizowanych przez izoenzym CYP2C9. Badania kliniczne wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji kompetencyjnej pomiędzy fluwastatyną i substratami CYP2C9 takimi jak: diklofenak, fenytoina, tolbutamid i warfaryna, pomimo potencjalnej możliwości ich występowania.

Wydalanie

Po podaniu ^3H -fluwastatyny zdrowym ochotnikom, około 6 % radioaktywności wykryto w moczu, natomiast około 93% w kale, przy czym mniej niż 2% całej wydalonej radioaktywności pochodzi ze znakowanej fluwastatyny. Klirens osoczowy (CL/f) fluwastatyny u ludzi wynosi $1,8 \pm 0,8$ l/min. Stężenie w osoczu w stanie równowagi nie wskazuje na kumulację fluwastatyny po jej zastosowaniu w dawce 80 mg na dobę. Po podaniu doustnym 40 mg produktu Lescol, końcowy okres półtrwania (ang. terminal disposition half-life) fluwastatyny wynosi $2,3 \pm 0,9$ godziny.

Właściwości

Stężenia fluwastatyny w osoczu krwi nie zmieniają się jako funkcja wieku lub płci w stosunku do ogółu populacji, jednakże zaobserwowano zwiększoną reakcję na leczenie u kobiet i u osób w podeszłym wieku. Ponieważ fluwastatyna jest wydalana głównie z żółcią i podlega znacznemu efektowi pierwszego przejścia, istnieje ryzyko kumulacji leku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną
Brak danych dotyczących parametrów farmakokinetycznych u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania konwencjonalne, w tym badania bezpieczeństwa farmakologii, genotoksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały istnienia innego ryzyka dla pacjenta niż wynikające z farmakologicznego mechanizmu działania. W badaniach toksyczności stwierdzono szereg zmian, które zwykle występują podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Na podstawie obserwacji klinicznych, zaleca się już wykonywanie badań czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Dalsza toksyczność obserwowana u zwierząt nie miała znaczenia u ludzi lub występowała po zastosowaniu dawek znacznie większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, stąd miała małe znaczenie kliniczne. Pomimo rozważań teoretycznych dotyczących roli, jaką cholesterol odgrywa w rozwoju zarodka, badania na zwierzętach nie wskazują na potencjalne działanie embriotoksyczne i teratogenne fluwastatyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania leku do stosowania>

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I- Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 20 mg kapsułki, twarde
Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki, twarde
Lescol XL i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Fluwastatyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 20 mg fluwastatyny.

Każda kapsułka zawiera 40 mg fluwastatyny.

Każda tabletka zawiera 80 mg fluwastatyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**Blistry****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 20 mg kapsułki, twarde

Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki, twarde

Lescol XL i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Fluwastatyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

4. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 20 mg kapsułki, twarde
Lescol i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 40 mg kapsułki, twarde
Lescol XL i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

[Patrz Aneks 1 - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Fluwastatyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Lescol/Lescol XL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lescol/Lescol XL
3. Jak przyjmować lek Lescol/Lescol XL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lescol/Lescol XL
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK LESCOL/LESCOL XL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lescol/Lescol XL zawiera substancję czynną- fluwastatynę sodową, która należy do grupy leków nazywanych statynami, które są lekami obniżającymi poziom lipidów; obniżają poziom lipidów (tłuszczów) we krwi. Stosuje się je u pacjentów, u których dieta i ćwiczenia fizyczne nie są wystarczająco skuteczne.

- Lescol/Lescol XL jest lekiem stosowanym w **leczeniu zwiększonego stężenia tłuszczów we krwi u dorosłych pacjentów**, szczególnie całkowitego cholesterolu i tzw. „złego” cholesterolu lub LDL cholesterolu, który związany jest ze zwiększonym ryzykiem choroby serca lub udaru
 - u dorosłych pacjentów z dużym stężeniem cholesterolu we krwi.
 - u dorosłych pacjentów z dużym stężeniem we krwi zarówno cholesterolu, jak i trójglicerydów (inny rodzaj obecnych we krwi tłuszczów).
- Lekarz może również przepisać Lescol/ Lescol XL, aby zapobiec kolejnym ciężkim zdarzeniom sercowym (np. zawałowi serca) u pacjentów wcześniej poddanych cewnikowaniu serca, interwencji w obrębie naczyń serca.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU LESCOL/LESCOL XL

Należy stosować się ściśle do zaleceń lekarza. Mogą się one różnić od informacji zawartych w tej ulotce.

Przed zastosowaniem leku Lescol/Lescol XL, należy zapoznać się z podanymi poniżej ostrzeżeniami.

Kiedy nie przyjmować leku Lescol/Lescol XL

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na fluwastatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Lescol/Lescol XL wymienionych w punkcie 6 tej ulotki.
- jeśli u pacjenta aktualnie występują problemy z wątrobą lub niewyjaśnione trwale zwiększenie poziomu określonych enzymów wątrobowych (transaminaz).
- w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz: Ciąża i karmienie piersią).

Jeśli którykolwiek z tych punktów odnosi się do pacjenta, nie powinien on przyjmować leku Lescol/Lescol XL i powinien poinformować o tym lekarza.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Lescol/Lescol XL

- jeśli u pacjenta występowała wcześniej choroba wątroby. Lekarz powinien zalecić wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem stosowania leku Lescol/Lescol XL, jeśli zwiększana jest dawka leku oraz co pewien czas w trakcie stosowania leku w celu sprawdzenia czy nie wystąpiły działania niepożądane.
- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek.
- jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy (niedoczynność tarczycy).
- jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie występowały dziedziczne schorzenia układu mięśniowego.
- jeśli u pacjenta wystąpiło wcześniej uszkodzenie mięśni po leczeniu innym lekiem zmniejszającym stężenie tłuszczów.
- jeśli pacjent regularnie spożywa duże ilości alkoholu.

Kiedy należy się skontaktować z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku Lescol/Lescol XL

- jeśli u pacjenta występuje ciężka niewydolność oddechowa

Jeśli którykolwiek z tych stanów odnosi się do pacjenta, **należy poinformować o tym lekarza przed** zażyciem leku Lescol/Lescol XL. Lekarz zleci wykonanie badania krwi przed przepisaniem leku Lescol/Lescol XL.

Stosowanie leku Lescol/Lescol XL u pacjentów w wieku powyżej 70 lat

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat może być konieczne wykonanie badania krwi w celu wykrycia czynników ryzyka schorzeń układu mięśniowego.

Stosowanie leku Lescol/Lescol XL u dzieci i młodzieży

Lek Lescol/Lescol XL nie był badany i nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 9 lat, patrz punkt 3.

Brak doświadczenia odnośnie stosowania leku Lescol w skojarzeniu z kwasem nikotynowym, cholestyraminą lub fibratami u dzieci i młodzieży.

Stosowanie leku Lescol/Lescol XL z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lescol/Lescol XL może być stosowany jako jedyny lek lub z innymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu przepisany przez lekarza.

Po zastosowaniu żywicy, np. cholestyraminy (stosowanej głównie w leczeniu dużego stężenia cholesterolu), należy odczekać przynajmniej 4 godziny przed przyjęciem leku Lescol/Lescol XL.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- Cyklosporyny (lek hamujący działanie układu odpornościowego).
- Fibratów (np. gemfibrozylu), kwasu nikotynowego lub leków wiążących kwasy żółciowe (leki stosowane w celu obniżenia stężenia „złego” cholesterolu).
- Flukonazolu (lek przeciwgrzybiczy).
- Ryfampicyny (antybiotyk).
- Fenytoiny (lek przeciwpadaczkowy).
- Doustnych leków przeciwzakrzepowych np. warfaryny (leków zmniejszających krzepliwość krwi).

- Glibenklamidu (lek przeciwcukrzycowy).
- Kolchicyn (leki stosowane w leczeniu dny moczanowej)..

Stosowanie leku Lescol/Lescol XL z jedzeniem i piciem

Lek Lescol/Lescol XL może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Lescol/Lescol XL nie należy stosować w czasie ciąży lub karmienia piersią z uwagi na zawartość substancji czynnej, która może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i w odniesieniu do której nie wiadomo czy nie jest wydalana z mlekiem kobiecym. Jeśli pacjentka jest w ciąży, powinna skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zażyciem leku Lescol/Lescol XL. Podczas leczenia lekiem Lescol/Lescol XL należy stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać zażywanie leku Lescol/Lescol XL i skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku Lescol/Lescol XL na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Lescol/Lescol XL

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. JAK STOSOWAĆ LEK LESCOL/LESCOL XL

Lek Lescol/Lescol XL należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Lekarz powinien zalecić stosowanie standardowej diety zmniejszającej stężenie cholesterolu. Dietę tę należy kontynuować w trakcie leczenia lekiem Lescol/Lescol XL.

Jaką dawkę leku Lescol/Lescol XL stosować

- Zwykle stosowana dawka leku wynosi 20 mg do 80 mg na dobę i zależy od stopnia oczekiwanego obniżenia poziomu cholesterolu. Lekarz może dostosowywać wielkość dawki w odstępach 4-tygodniowych lub większych.
- U dzieci (w wieku 9 lat i starszych) dawka początkowa wynosi zwykle 20 mg na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg. Lekarz może dostosowywać wielkość dawki w odstępach 6-tygodniowych.

Lekarz ustali dokładną liczbę kapsułek lub tabletek leku Lescol/Lescol XL, jaką należy zażyć. W zależności od reakcji na leczenie, lekarz może zalecić mniejszą lub większą dawkę leku.

Kiedy stosować lek Lescol/Lescol XL

Jeśli pacjent stosuje lek Lescol, powinien przyjmować dawkę leku wieczorem lub przed snem.

Jeśli pacjent stosuje lek Lescol dwa razy na dobę, powinien przyjmować jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem lub przed snem.

Jeśli pacjent stosuje tabletki leku Lescol XL może przyjmować dawkę leku o dowolnej porze dnia.

Lek Lescol i Lescol XL mogą być przyjmowane ze spożywanym posiłkiem lub niezależnie od niego.

Kapsułkę lub tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lescol/Lescol XL

W razie przypadkowego zażycia większej niż zalecana dawki leku Lescol/Lescol XL, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Pacjent może potrzebować pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Lescol/Lescol XL

Należy jak najszybciej przyjąć jedną dawkę leku. Nie należy jednak zażywać pominiętej dawki, jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostały mniej niż 4 godziny. Wówczas należy przyjąć kolejną dawkę leku o tej porze co zazwyczaj.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lescol/Lescol XL

Aby utrzymać korzyści wynikające z leczenia, nie należy przerywać stosowania leku Lescol/Lescol XL, chyba że tak zaleci lekarz. Należy przyjmować lek Lescol/Lescol XL zgodnie z zaleceniami lekarza, aby utrzymywać stężenie „złego” cholesterolu na niskim poziomie. Lek Lescol/Lescol XL nie wyleczy danej dolegliwości, ale pomaga ją kontrolować. Należy regularnie kontrolować stężenie cholesterolu w celu oceny postępów leczenia.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Lescol/Lescol XL może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Bardzo częste: występują u więcej niż 1 pacjenta na 10

Częste: występują u 1 do 10 pacjentów na 100

Niezbyt częste: występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000

Rzadkie: występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000

Bardzo rzadkie: występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Niektóre rzadko lub bardzo rzadko występujące działania niepożądane mogą być poważne: należy natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej.

- Jeśli u pacjenta występuje ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni niejasnego pochodzenia. Mogą to być wczesne objawy rozpadu mięśni. Można je zahamować przez natychmiastowe przerwanie leczenia fluwastatyną. Te działania niepożądane obserwowano również po zastosowaniu podobnych leków z tej grupy (statyn).
- Jeśli u pacjenta występuje niewyjaśnione zmęczenie lub gorączka, żółknięcie skóry i białek oczu, ciemno zabarwiony mocz (objawy zapalenia wątroby).
- Jeśli u pacjenta występują objawy reakcji skórnych takie jak wysypka, pokrzywka, zaczerwienienie skóry, swędzenie, obrzęk twarzy, powiek i warg.
- Jeśli u pacjenta występuje obrzęk skóry, trudności w oddychaniu, zawroty głowy (objawy ciężkiej reakcji alergicznej).
- Jeśli u pacjenta występują silniejsze krwawienia, oraz łatwiejsze niż dotychczas powstawanie siniaków (objaw zmniejszenia liczby płytek krwi).
- Jeśli u pacjenta występują czerwone lub purpurowe chorobowe zmiany skórne (objaw stanu zapalnego naczyń krwionośnych).
- Jeśli u pacjenta występuje czerwona, plamista wysypka głównie na twarzy, której towarzyszą zmęczenie, gorączka, mdłości, utrata apetytu (objaw reakcji toczniopodobnych).
- Jeśli u pacjenta występuje ostry ból w górnej części brzucha (objaw zapalenia trzustki).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych wyżej objawów, powinien on natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane: należy o nich powiedzieć lekarzowi, jeśli niepokoją one pacjenta

Występujące często:

Bezsenna noc, ból głowy, uczucie dyskomfortu w żołądku, ból brzucha, mdłości.

Występujące bardzo rzadko:

Mrowienie lub drętwienie kończyn górnych lub dolnych, zaburzone lub zmniejszone odczuwanie.

Inne możliwe działania niepożądane

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary nocne
- Utrata pamięci

- Zaburzenia seksualne.
- Depresja
- Problemy z oddychaniem w tym uporczywy kaszel i/lub skrócenie oddechu lub gorączka

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK LESCOL/LESCOT XL

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Lek Lescol/Lescot XL należy przechowywać miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Lescol/Lescot XL po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i bistrze [do uzupełnienia na szczeblu krajowym].

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Lescol/Lescot XL

- Substancją czynną leku jest sól sodowa fluwastatyny
Każda kapsułka produktu Lescol 20 mg zawiera 21,06 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 20 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu.
Każda kapsułka produktu Lescol 40 mg zawiera 42,12 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 40 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu.
Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu produktu Lescot XL 80 mg zawiera 84,24 mg soli sodowej fluwastatyny, co odpowiada 80 mg fluwastatyny w postaci wolnego kwasu.
- Inne składniki leku Lescol 20 mg kapsułki to:

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek Lescol/Lescot XL i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

W celu uzyskania jakichkolwiek informacji dotyczących tego leku, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem Podmiotu Odpowiedzialnego:

[Patrz aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Kapsułki 20 mg i 40 mg

Kraj członkowski	Produkt Leczniczy
Austria, Belgia, Cypr, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Islandia, Irlandia, Włochy, Malta, Norwegia, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	Lescol
Niemcy, Luksemburg	Locol
Austria	Fluvastatin Novartis
Francja	Fractal
Niemcy	Cranoc
Włochy	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugalia	Cardiol, Canef

Hiszpania	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel
------------------	---

Kapsułki 40 mg

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Produkt Leczniczy</u>
Bulgaria, Estonia, Węgry, Słowenia	Lescol

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 80 mg

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Produkt Leczniczy</u>
Estonia, Bulgaria, Cypr, Czechy, Grecja, Węgry, Irlandia, Łotwa, Litwa, Malta, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Wielka Brytania	Lescol XL
Dania, Finlandia, Islandia, Norwegia, Szwecja	Lescol Depot
Austria, Niemcy	Fluvastatin Novartis
Austria	Lescol MR
Belgia	Lescol Exel
Francja	Lescol LP
Niemcy, Luksemburg	Locol
Włochy	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugalia	Cardiol XL, Canef
Hiszpania	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Data zatwierdzenia ulotki:

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]