

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>jakost</u>	<u>farmacevtska oblika</u>	<u>pot uporabe</u>
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Avstrija	Lescol 20 mg - Kapseln	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Avstrija	Lescol 40 mg - Kapseln	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Avstrija	Fluvastatin "Novartis" 20 mg- Kapseln	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Avstrija	Fluvastatin "Novartis" 40 mg- Kapseln	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Avstrija	Lescol MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Avstrija	Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg – Filmtabletten	80 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Belgija	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgija	Lescol 20 mg, hard capsules	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Belgija	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgija	Lescol 40, hard capsules	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Belgija	Novartis Pharma N.V.	Lescol Exel 80 mg prolonged-	80 mg	tableta s podaljšanim	peroralna uporaba

	Medialaan, 40 bus 1 1800 Vilvoorde Belgija	release tablet		sproščanjem	
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Nemčija	Lescol caps. 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuremberg Nemčija	Lescol XL prolonged release tablet 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Ciper	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Ciper	Lescol Capsule, 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Ciper	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Ciper	Lescol Capsule, 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Ciper	Demetriades & Papaellinas Ltd. Kasou 21, 1086 Nicosia Ciper	Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg	80 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Češka	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Češka	Lescol 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Češka	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Češka	Lescol 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Češka	Novartis, s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4 – Nusle Češka	Lescol XL	80 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danska	Lescol	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danska	Lescol	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danska	Lescol Depot	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Estonija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finska	Lescol 40 mg	40 mg	Capsule	peroralna uporaba
Estonia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finska	Lescol XL	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finska	Lescol 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finska	Lescol 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finska	Lescol Depot 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francija	LESCOL 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francija	LESCOL 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

Francija	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francija	Fractal 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Francija	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francija	Fractal 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil Malmaison Cédex Francija	Lescol LP 80 mg	80 mg	Film-coated, modified-release tablet	peroralna uporaba
Francija	Pierre FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Francija	Fractal LP 80 mg	80 mg	Film-coated, modified-release tablet	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemčija	Locol 20 mg Hartkapsel	20 mg	kapsule, trde	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemčija	Locol 40 mg Hartkapsel	40 mg	kapsule, trde	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemčija	Cranoc 20 mg Hartkapsel	20 mg	kapsule, trde	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemčija	Cranoc 40 mg Hartkapsel	40 mg	kapsule, trde	peroralna uporaba
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemčija	Locol 80 mg Retardtabletten	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba

Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemčija	Cranoc 80 mg Retardtabletten	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Nemčija	Grünwalder Gesundheitsproducte GmbH Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz Nemčija	Fluvastatin-Novartis 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grčija	Lescol® Capsule, hard 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grčija	Lescol® Capsule, hard 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km), Metamorphosis GR-144 51 Athens Grčija	Lescol® XL Prolonged-release tablet 80 mg	80 mg	Prolonged release tablet	peroralna uporaba
Madžarska	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Madžarska	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Madžarska	Novartis Hungária Kft. Pharma Bartók Béla út 43-47, 5th Floor 1114 Budapest Madžarska	Lescol XL 80 mg retard tablet	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danska	Lescol 20 mg hard caps	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Islandija	Novartis Healthcare A/S	Lescol 40 mg hard caps	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

	Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danska				
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danska	Lescol Depot 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lescol 20 mg Capsules	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lescol 40 mg Capsules	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lescol XL 80 mg prolonged release tablets	80 mg	Prolonged release tablet	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italija	Lescol	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA), Italija	Lescol	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano	Lipaxan	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

	Italija				
Italija	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italija	Lipaxan	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italija	Primesin	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italija	Primesin	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italija	FLUVASTATINA Sandoz	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	SANDOZ S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio / VA Italija	FLUVASTATINA Sandoz 40 mg hard capsules	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italija	Lescol 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Italija	ITALFARMACO S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano Italija	Lipaxan 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Italija	UCB PHARMA S.p.A Via Gadames, 57 20151 Milano Italija	Primesin 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Latvija	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Lescol XL 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba

	Finska				
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finska	Lescol XL	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Locol 20 mg hard caps	20 mg	kapsule, trde	peroralna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Locol 40 mg hard caps	40 mg	kapsule, trde	peroralna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Locol 80 mg Retard tablet	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lescol	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lescol	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lescol XL	80 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Norveška	Novartis Norge AS	LESCOL	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

	Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norveška				
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norveška	LESCOL	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norveška	LESCOL DEPOT 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nizozemska	Lescol 20 mg, capsules	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Nizozemska	Lescol 40 mg, capsules	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem Nizozemska	Lescol XL 80, tablet	80 mg	filmsko obložena tableta	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D- 90429 Nürnberg Nemčija	Lescol	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Lescol	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Lescol XL	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Portugalska	Novartis Farma - Produtos	Lescol	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

	Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalska				
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalska	Lescol	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Portugalska	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Cardiol 20	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Portugalska	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Cardiol 40	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Portugalska	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalska	Canef	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Portugalska	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalska	Canef	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8	Lescol XL	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba

	Quinta de Beloura 2710-444 Sintra Portugalska				
Portugalska	Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional – 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Cardiol XL	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Portugalska	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro empresarial, Edif. 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalska	Canef 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Romunija	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	LESCOL 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Romunija	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	LESCOL 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Romunija	NOVARTIS PHARMA GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	LESCOL XL	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Slovak Republic	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Češka	Lescol 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Slovaška	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10 13000 Prague 3 Češka	Lescol 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Slovaška	Novartis, s.r.o. U Nákladového nádraží 10	Lescol XL 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba

	13000 Prague 3 Češka				
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Lescol 40 mg trde kapsule	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Lescol 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Lescol 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Liposit 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Liposit 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Vaditon 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Vaditon 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507	Digaril 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba

	08029 Barcelona Španija				
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Španija	Digaril 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Španija	Lymetel 20 mg	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	GRÜNENTHAL PHARMA, S.A. Doctor Zamenhof n° 36 28027 Madrid Španija	Lymetel 40 mg	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Lescol Prolib 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Liposit Prolib 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona Španija	Vaditon Prolib 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Španija	Novartis Farmacéutica, S.A. Av. Diagonal, 507 08029 Barcelona Španija	Digaril Prolib 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba

Španija	Laboratorios Andrómaco, S.A. Doctor Zamenhof nº 36 28027 Madrid Španija	Lymetel Prolib 80 mg	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Švedska	Lescol	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Švedska	Lescol	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 18311 Täby Švedska	Lescol Depot	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	LESCOL CAPSULES 20 MG	20 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	LESCOL CAPSULES 40 MG	40 mg	kapsula, trda	peroralna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (Trading as Sandoz Pharmaceuticals) Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets	80 mg	tableta s podaljšanim sproščanjem	peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA LESCOL IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Lescol je popolnoma sintetična snov za nižanje ravni holesterola. Je kompetitivni zaviralec encima HMG-CoA-reduktaze, ki je odgovoren za pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, prekursor sterolov, vključno s holesterolom. Zdravilo Lescol IR (Lescol s takojšnjim sproščanjem) 20 mg in 40 mg kapsule so prvič registrirali leta 1993. Leta 2000 je bilo izdano prvo dovoljenje za promet z zdravilom Lescol XL (Lescol s podaljšanim sproščanjem) 80 mg tablete. Zdravilo Lescol 20 mg, 40 mg sta trdi kapsuli iz želatine, zdravilo Lescol 80 mg pa filmsko obložena tableta s spremenjenim sproščanjem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, družba Novartis, je 24. julija 2007 zaključila projekt „EU Work Sharing Project“ o besedilih za pediatrično rabo. Referenčna država članica je bila Nemčija (BfArM). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je po tem postopku predložil odobreno besedilo za pediatrično rabo vsem državam članicam EU.

Zdravilo Lescol je bilo vključeno na seznam zdravil za usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki ga je pripravila Koordinacijska skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMD(h)) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Usklajevanje vidikov kakovosti ni bilo del tega postopka po členu 30.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

- **Primarna hiperholesterolemija in mešana dislipidemija**

CHMP se je strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da v poglavju o indikacijah niso potrebne dodatne izjave o izključevanju določenih lipoproteinskih bolezni (npr. homozigotnih različic družinske hiperholesterolemije in drugih Fredricksonovih tipov s prevladujočo hipertrigliceridemijo ali sekundarnih oblik hiperholesterolemije). CHMP se je strinjal tudi s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se v poglavje o indikacijah ne vključi priporočilo o ocenjevanju vzrokov sekundarne hiperholesterolemije. Odbor je tudi predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o vključitvi odziva na dieto in druge ukrepe (npr. telesno vadbo, znižanje telesne mase) štel za sprejemljivega, saj je skladen z drugimi besedili informacij o statinih.

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom za to indikacijo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Zdravljenje odraslih bolnikov s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo kot dodatek k dieti, če je odziv na dieto ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, znižanje telesne mase) nezadosten.“

Pediatrična populacija

Glede učinkovitosti in varnosti v tej populaciji bolnikov ni bilo mogoče oblikovati trdnih zaključkov zaradi določenih metodoloških omejitev – nerandomizirane zasnove študije in odsotnosti kontrolne skupine s placebom. Poleg tega v okviru projekta „EU Paediatric Worksharing project“ niso bile odobrene pediatrične indikacije in po tem postopku v skladu s členom 30 niso bili predloženi novi klinični podatki. Zato se je CHMP strinjal, da razpoložljivih kliničnih podatkov ni mogoče šteti za zadostne informacije v podporo izjavi o pediatrični indikaciji.

- **Sekundarno preprečevanje pglavitnih srčnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CHD) po perkutanih koronarnih intervencijskih posegih (PCI)**

Indikacija sekundarnega preprečevanja pri bolnikih po PCI temelji na študiji „Lescol Intervention Prevention Study“ (LIPS). Študijo LIPS (LES-EUR-01) so izvedli, da bi ugotovili, ali zdravljenje s fluvastatinom zmanjša dolgoročno tveganje dogodkov MACE (tj. srčna smrt, miokardni infarkt (MI)

brez smrtnega izida in koronarna revaskularizacija) pri bolnikih s CHD po uspešnem PCI. Pojavnost MACE je bila 21,4 % v skupini bolnikov, ki so prejeli fluvastatin, in 26,7 % v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo. Na podlagi Coxove regresijske analize so ocenili razmerje tveganja za dogodke MACE 0,78, kar je ustrezalo statistično precejšnjemu 22-odstotnemu znižanju tveganja za dogodke MACE pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lescol, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Razmerji tveganja za srčno smrt (RR 0,53) in srčno smrt ali MI brez smrtnega izida (RR 0,69) sta bili tudi pod 1, vendar študija ni bila dovolj močna za vrednotenje teh končnih točk. Ta rezultat je bil neodvisen od izhodiščne ravni skupnega holesterola.

Skupno gledano je bilo zdravilo Lescol varno, bolniki pa so ga dobro prenašali. Ugotovljeni varnostni profil je bil skladen z znanim profilom neželenih dogodkov.

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom za to indikacijo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Sekundarno preprečevanje poglavitnih neželenih srčnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno srčno boleznijo po perkutanih koronarnih intervencijskih posegih (glejte poglavje 5.1).“

Poglavje 4.2 - Odmerjanje in način uporabe

- **Primarna hiperholesterolemija in mešana dislipidemija**

Priporočeni začetni odmerek

CHMP se je strinjal, da je priporočeni začetni odmerek 40 mg pri bolnikih, ki potrebujejo ≥ 25 -odstotno znižanje ravni LDL-C, utemeljen na podlagi predloženih kliničnih podatkov. Z vidika učinkovitosti je 80-miligramski odmerek po 24 tednih zagotovil zanesljivo znižanje ravni LDL-C za vsaj 30 % glede na izhodiščno raven. Analiza združenih zbirk podatkov kliničnih preskušanj zdravil Lescol IR ali Lescol XL za namen registracije, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je pokazala, da je verjetnost doseganja ≥ 25 -odstotnega znižanja ravni LDL-C z odmerkom 20 mg na dan skromna. Poleg tega je bilo relativno znižanje ravni LDL-C podobno pri različnih izhodiščnih ravneh LDL-C. Zato je CHMP priporočil, da bi bilo z vidika učinkovitosti in varnosti primerneje, da se začetni odmerek 40 mg povečuje do 80 mg/dan ob upoštevanju bolnikovega odziva. To je tudi v skladu z drugimi priporočili o odmerjanju statinov.

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom za fleksibilno začetno odmerjanje 40–80 mg:

„Priporočeni razpon odmerkov je od 20 do 80 mg/dan. Za bolnike s ciljem < 25-odstotnega znižanja ravni LDL-C se lahko uporabi začetni odmerek 20 mg v obliki ene kapsule zvečer. Za bolnike s ciljem ≥ 25 -odstotnega znižanja ravni LDL-C je priporočeni začetni odmerek 40 mg v obliki ene kapsule zvečer. Odmerek se lahko povečuje do 80 mg dnevno in se vzame kot enkratni odmerek (ena tableta zdravila Lescol XL) ob kateri koli uri ali kot ena kapsula 40 mg dvakrat dnevno (ena zjutraj in ena zvečer).“

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na lipide

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo učinkovitosti in varnosti zdravil Lescol/Lescol XL v kombinaciji z nikotinsko kislino, holestiraminom ali fibrati predložil objavljene podatke. Vendar je treba te kombinacije uporabljati previdno zaradi dokazanega večjega tveganja miopatij pri bolnikih, ki so prejeli druge zaviralce HMG-CoA-reduktaze sočasno s fibrati ali niacinom.

CHMP je za sprejemljivo štel naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Zdravilo Lescol je učinkovito pri monoterapiji. Če se zdravilo Lescol uporablja v kombinaciji s holestiraminom ali drugimi smolami, ga je treba uporabiti vsaj 4 ure po smoli, da se prepreči znatna interakcija zaradi vezave zdravila na smolo. Kadar je sočasno dajanje s fibratom ali niacinom potrebno, je treba skrbno oceniti koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (za uporabo s fibrati ali niacinom glejte poglavje 4.5).“

- **Sekundarno preprečevanje poglavitnih srčnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CHD) po perkutanih koronarnih intervencijskih posegih (PCI)**

Za indikacijo sekundarnega preprečevanja CHD pri bolnikih po transkatetrski terapiji/PCI se je odmerek 80 mg na splošno štel za zadostnega. V študiji LIPS, ki je bila osnova za to indikacijo, so kot začetni odmerek uporabili 80 mg fluvastatina na dan (tj. Lescol IR 40 mg dvakrat dnevno).

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo po perkutanih koronarnih intervencijskih posegih je primeren dnevni odmerek 80 mg.“

Časovna razporeditev jemanja zdravila in obrokov

Skoraj vse države članice EU so zagovarjale priporočilo, da se kapsule Lescol jemljejo ne glede na obroke.

Presledki pri prilagajanju odmerka

Na podlagi podatkov o nižanju ravni LDL-C v različnih časovnih točkah iz analize učinkovitosti z združenimi podatki programa registracije zdravila Lescol XL se priporoča naslednje:

„Največji učinek zniževanja ravni lipida pri danem odmerku dosežemo v 4 tednih. Odmerek je zato treba prilagajati v presledkih po 4 tedne ali več.“

Posebne populacije

Otroci in mladostniki

Manjše spremembe besedila iz projekta „Worksharing Project“ odražajo pediatrične podatke in so se štele za sprejemljive.

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom:

„Otroci in mladostniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 9 let ali več, mora biti bolnik na standardni dieti za zniževanje ravni holesterola pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lescol/Lescol XL in med zdravljenjem.

Priporočeni začetni odmerek je ena kapsula zdravila Lescol 20 mg. Odmerek je treba prilagajati v presledkih po 6 tednov. Odmerke je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na izhodiščne ravni LDL-C, da dosežemo priporočeni cilj zdravljenja. Največji dnevni odmerek je 80 mg v obliki zdravila Lescol kapsule 40 mg dvakrat dnevno ali zdravila Lescol 80 mg tablete enkrat dnevno.

Uporaba fluvastatina v kombinaciji z nikotinsko kislino,olestiraminom ali fibrati pri otrocih in mladostnikih ni bila raziskana.

Zdravilo Lescol/Lescol XL je bilo raziskano le pri otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 9 let ali več.“

Starostniki

Priporočila o odmerjanju pri starostnikih so skladna v državah članicah, saj določajo, da prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

V poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.2 se doda izjava, da je zdravilo Lescol/Lescol XL kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo ali perzistentnim zvišanjem serumskih transaminaz brez dokazanega vzroka.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Analize zbirke združenih podatkov kliničnih preskušanj zdravila Lescol in študije ALERT, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, dajejo nove podatke o učinkovitosti in varnosti 40–80 mg fluvastatina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Vendar še vedno niso mogoči ustrezni zaključki glede pozitivnega razmerja med koristmi in tveganji odmerkov > 40 mg pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, saj neposredna primerjava med zdraviloma Lescol 40 in

80 mg/dan ni bila mogoča, študijska populacija bolnikov s hudo okvarjenim delovanjem ledvic pa je bila majhna. Vendar pa razpoložljivi podatki kažejo, da za zdravilo Lescol v primerjavi s placebom ni resnih zadržkov glede varnosti ne glede na kategorijo ledvične funkcije. Zato ni jasnih razlogov za kontraindikacijo odmerkov > 40 mg pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, vendar bi bilo primernejše uvajati te visoke odmerke s previdnostjo.

Na podlagi priporočil CHMP je bilo sprejeto naslednje predlagano besedilo:

„Okvarjeno delovanje ledvic

Zdravilo Lescol/Lescol XL očistijo jetra, pri čemer se manj kot 6 % uporabljenega odmerka izloči v urinu. Farmakokinetika fluvastatina pri bolnikih z blago do hudo ledvično insuficienco ni spremenjena. Pri teh bolnikih zato niso potrebne prilagoditve odmerka, ker pa so izkušnje z uporabo odmerkov > 40 mg/dan pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (CrCL <0,5 mL/s ali 30 mL/min) omejene, je treba te odmerke uvajati previdno.“

Poglavje 4.3 - Kontraindikacije

Obstaja doslednost v vseh državah članicah EU glede kontraindikacije zdravila Lescol/Lescol XL pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za fluvastatin ali katero koli pomožno snov in pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo ali perzistentnim zvišanjem serumskih transaminaz brez dokazanega vzroka. Ker obstaja možnost teratogenosti statinov kot skupine, se razmerje med koristmi in tveganji statinov, vključno s fluvastatinom, pri uporabi v nosečnosti šteje za negativnega, kontraindikacija v nosečnosti pa za upravičeno.

Poglavje 4.4 - Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

CHMP je menil, da je utemeljeno ohraniti priporočila glede preiskav jetrne funkcije, ki so bile uvedene v klinično prakso v zadnjem(-ih) desetletju(-ih), čeprav so različni strokovnjaki nedavno odsvetovali rutinsko spremljanje ravni transaminaz.

Besedilo, predlagano glede priporočil o skeletnih mišicah, odraža besedilo, ki je trenutno veljavno v večini držav članic EU in je skladno z različnimi objavljenimi priporočili o opozorilih in previdnostnih ukrepih glede skeletnih mišic. V predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta vključeni izjava, da so bili v obdobju trženja zdravila prijavljeni posamezni primeri miopatij pri sočasni uporabi fluvastatina in ciklosporina, in izjava glede sočasnega dajanja fluvastatina in kolhicinov, o čemer se strinja tudi CHMP. Posebna izpostavitve stanja po presaditvi srca in ciklosporinov v splošni izjavi glede imunosupresivnih zdravil se zdi zadostna.

To poglavje je bilo tudi posodobljeno na podlagi poročila Delovne skupine za farmakovigilanco (PhVWP) o povezavi z zaviralci HMG-CoA-reduktaze z vključitvijo intersticijske pljučne bolezni. CHMP se je strinjal s predlaganim besedilom za pediatrično populacijo, ki je v skladu z besedilom, dogovorjenim med projektom „EU Worksharing Project“.

Kliničnih podatkov o zdravilu Lescol pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoHF) ni, kar je tudi navedeno v tem poglavju.

Poglavje 4.5 - Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z živili so bile omejene le na grenivkin sok.

Poglavje 4.6 - Nosečnost in dojenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal, da je kontraindikacija medicinsko utemeljena, saj neželenih učinkov statinov na plod (ali dojenega dojenčka) ni mogoče izključiti. Vključena so bila priporočila, da ženske v rodni dobi uporabljajo učinkovito kontracepcijo in da ženske, ki zanosijo med zdravljenjem z zdravilom Lescol/Lescol XL, prekinejo zdravljenje.

V veliki večini držav članic EU je zdravilo Lescol/Lescol XL kontraindicirano pri doječih materah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vključil izjavo v zvezi s tem.

Poglavje 4.7 - Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vključena je bila izjava, da študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Poglavje 4.8 - Neželeni učinki

Trenutni seznam neželenih učinkov je dosledno prikazan v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v državah članicah EU, razen za anafilaktično reakcijo, ki je bila dodana nedavno. Glede na poročilo CHMP PhVWP o zaviralcih HMG-CoA-reduktaze so bile posodobljene tudi informacije o zdravilu z vključitvijo naslednjih neželenih učinkov, ki so bili prijavljeni po uporabi določenih statinov: motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami, izguba spomina, spolna disfunkcija, depresija, posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti po dolgoročnem zdravljenju. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vnesel tudi izjavo iz projekta „EU Worksharing Project“.

Poglavje 4.9 - Preveliko odmerjanje

Skupno priporočilo za spremljanje jetrne funkcije in ravni kreatin kinaze se je zdelo kot razumen pristop glede na splošno pričakovane učinke na jetra in mišičje pri prevelikem odmerjanju statinov. Splošno priporočilo „podpornih ukrepov“ bi zajelo ukrepe dekontaminacije prebavil, če bi bilo potrebno.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Zaradi heterogenosti pri predstavitvi podatkov kliničnega preskušanja o dislipidemiji iz raznih držav članic je bil predlagan jedrnat pristop z vključitvijo podatkov o zdravilu Lescol IR iz združenih študij, kontroliranih s placebom, in podatkov iz programa razvoja zdravila Lescol XL. Rezultati po 24 tednih iz obeh programov so bili predstavljeni v eni tabeli s čim manjšim ponavljanjem v besedilu, da se izboljša jasnost informacij ter enostavnost uporabe.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil povzetek podatkov kliničnega preskušanja „Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study“ (LCAS), vključno z izjavo, da pomen angiografskih odkritij ni znan.

Povzetek podatkov kliničnega preskušanja „Lescol Intervention Prevention Study“ (LIPS), ki trenutno velja v večini držav članic, se zdi najbolj zgoščen, zato ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal. Dodana je bila informacija, da je bila študija opravljena pri bolnikih po PCI.

Z manjšimi uredniškimi spremembami so bile vnesene tudi pediatrične informacije iz projekta „EU Worksharing Project“.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

CHMP se je strinjal z besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Poglavje 5.3 - Predklinični podatki o varnosti

Med postopkom je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom naprošen, da pripravi povzetek tega poglavja, v katerem bodo na kratko opisani rezultati predkliničnih študij in izjave o kakovosti v skladu s Smernicami o povzetku glavnih značilnosti zdravila. CHMP je spremenil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in ga nato štel za sprejemljivega:

„Običajne študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo tveganja za bolnika, ki bi bilo večje od pričakovanega zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. V študijah toksičnosti so ugotovili različne spremembe, ki so pogoste pri zaviralcih HMG-CoA-reduktaze. Preiskave jetrnih funkcij so že priporočene na podlagi kliničnih opažanj (glejte poglavje 4.4). Dodatne ugotovitve toksičnosti pri živalih bodisi niso bile pomembne za uporabo pri človeku bodisi so se pojavile pri izpostavljenosti, ki je zadostno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Kljub teoretični razpravi o vlogi holesterola pri razvoju zarodka, študije živali niso nakazale embriotoksičnega ali teratogenega potenciala fluvastatina.“

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- predmet napotitve je bilo usklajevanje povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo,
- povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, so bili ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora,

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Lescol in z njim povezanimi imeni (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

CHMP je zaključil, da razpoložljivi podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podpirajo naslednje indikacije:

- Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije kot dodatek k dieti, če je odziv na dieto ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, znižanje telesne mase) nezadosten.
- Sekundarno preprečevanje poglobitnih srčnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno srčno boleznijo po perkutanih koronarnih intervencijskih posegih (glejte poglavje 5.1).

CHMP je menil, da podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v podporo indikaciji „*Zdravilo Lescol/Lescol XL je indicirano za upočasnitev napredovanja koronarne ateroskleroze pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo in koronarno srčno boleznijo*“, niso klinično pomembni, zato razmerje med koristmi in tveganji ni bilo pozitivno.

Med vrednotenjem pediatričnih podatkov v projektu „EU Work-sharing“ pediatrična indikacija ni bila odobrena. Ker med tem napotitvenem postopku zaradi usklajevanja novi podatki niso bili predloženi, je CHMP potrdil, da pediatrične indikacije ni mogoče odobriti v tem napotitvenem postopku zaradi usklajevanja v skladu s členom 30. Vendar je bilo ustrezno besedilo za pediatrično populacijo vključeno v poglavja 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, kakor je bilo dogovorjeno med projektom „EU Work-sharing“.

Ker razpoložljivi podatki kažejo, da v nobeni kategoriji ledvične funkcije ni resnih varnostnih zadržkov za uporabo zdravila Lescol v primerjavi s placebom, CHMP meni, da se odmerki > 40 mg pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ne kontraindicirajo, ampak je potrebna previdnost pri uvajanju tako velikih odmerkov. V zvezi s poglavjem 5.3 Predklinični podatki o varnosti je CHMP spremenil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in ga nato štel za sprejemljivega.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg kapsule, trde
Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg kapsule, trde
Lescol XL in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina: fluvastatin (v obliki natrijevega fluvastatinata)

Ena kapsula zdravila Lescol vsebuje 21,06 mg natrijevega fluvastatinata, kar ustreza 20 mg proste kisline fluvastatina, oziroma 42,12 mg natrijevega fluvastatinata, kar ustreza 40 mg proste kisline fluvastatina.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Lescol XL vsebuje 84,24 mg natrijevega fluvastatinata, kar ustreza 80 mg proste kisline fluvastatina.

Pomožne snovi:
[Izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsule, trde
kapsule, trde
tablete s podaljšanim sproščanjem

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dislipidemija

Zdravljenje odraslih s primarno hiperholesterolemijo ali z mešano dislipidemijo kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge vrste nefarmakološkega zdravljenja (na primer na telesno vadbo in zmanjšanje telesne mase) ni zadosten.

Sekundarno preprečevanje koronarnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo

Sekundarno preprečevanje pomembnih neželenih koronarnih dogodkov pri odraslih s koronarno srčno boleznijo po perkutanem koronarnem posegu (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Dislipidemija

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lescol/Lescol XL morajo bolniki začeti s standardno dieto za zniževanje koncentracije holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Začetne in vzdrževalne odmerke je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove izhodiščne koncentracije LDL holesterola in zastavljeni cilj zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek je od 20 do 80 mg na dan. Bolniki, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za manj kot 25 %, lahko začetni odmerek 20 mg jemljejo kot eno kapsulo zvečer. Za bolnike, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za 25 % ali več, je priporočeni začetni

odmerek 40 mg, kar vzamejo kot eno kapsulo zvečer. Odmerek je mogoče zvišati na 80 mg na dan, kar bolnik vzame enkrat na dan (kot eno tableto Lescol XL) kadarkoli preko dneva ali pa po eno 40-miligramsko kapsulo dvakrat na dan (eno kapsulo zjutraj in eno zvečer).

Zdravilo doseže največji učinek zniževanja lipidov pri danem odmerku v 4 tednih. Odmerjanje je treba prilagajati v 4-tedenskih ali daljših intervalih.

Sekundarno preprečevanje koronarnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo

Pri bolnikih s koronarno boleznijo srca po perkutanem koronarnem posegu je ustrezen dnevni odmerek 80 mg.

Zdravilo Lescol je učinkovito v monoterapiji. Pri uporabi v kombinaciji s holestiraminom ali z drugimi izmenjevalnimi smolami je treba zdravilo Lescol vzeti najmanj 4 ure po jemanju smole, da ne bi prišlo do pomembne interakcije zaradi vezave zdravila na smolo. Kadar je treba sočasno s fluvastatinom uporabiti fibrat ali niacin, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja (za uporabo s fibrati ali z niacinom glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Otroci in mladostniki, ki so stari 9 let ali več in imajo heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, morajo začeti s standardno dieto za zniževanje koncentracije holesterola pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lescol/Lescol XL in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Priporočeni začetni odmerek je ena kapsula zdravila Lescol 20 mg. Odmerjanje je treba prilagajati v 6-tedenskih intervalih. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove izhodiščne koncentracije LDL holesterola in zastavljeni cilj zdravljenja. Najvišji dnevni odmerek je 80 mg. Bolnik lahko vzame po eno kapsulo zdravila Lescol 40 mg dvakrat na dan ali eno tableto zdravila Lescol 80 mg enkrat na dan.

Pri otrocih in mladostnikih niso raziskali uporabe fluvastatina v kombinaciji z nikotinsko kislino, s holestiraminom ali s fibrati.

Uporabo zdravila Lescol/Lescol XL so proučevali samo pri otrocih, ki so bili stari 9 let ali več in so imeli heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo.

Okvara ledvic

Zdravilo Lescol/Lescol XL se iz telesa odstrani preko jeter, v urin se izloči manj kot 6 % danega odmerka. Farmakokinetika fluvastatina pri bolnikih z blago do težko ledvično insuficienco ostane nespremenjena. Prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni potrebno, vendar je zaradi majhnega obsega izkušenj z odmerki > 40 mg/dan v primerih hude okvare ledvic (pri bolnikih z očistkom kreatinina < 0,5 ml/s oziroma 30 ml/min) potrebna previdnost pri uvajanju takih odmerkov.

Okvara jeter

Zdravilo Lescol/Lescol XL je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali z nepojasnenim trajnim zvišanjem aminotransferaz v serumu (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Populacija starejših

Pri tej skupini bolnikov ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Kapsule zdravila Lescol in tablete zdravila Lescol XL je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Zaužiti jih je treba cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Lescol/Lescol XL je kontraindicirano:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za fluvastatin ali katerokoli pomožno snov;
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali z nepojasnenim trajnim zvišanjem vrednosti aminotransferaz v serumu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8);
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov v krvi, je pri vseh bolnikih priporočljivo opraviti teste jetrne funkcije pred začetkom zdravljenja, 12 tednov po začetku zdravljenja ali po zvišanju odmerka in občasno tudi kasneje. Če se koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) zviša za več kot trikrat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti in ostane zvišana, je treba zdravljenje prekiniti. V zelo redkih primerih so opažali hepatitis, ki bi lahko bil povezan z zdravilom in je po prekinitvi zdravljenja izzvenel.

Pri uporabi zdravila Lescol/Lescol XL pri bolnikih z anamnezo jetrne bolezni in pri bolnikih, ki zaužijejo večje količine alkohola, je potrebna previdnost.

Skeletne mišice

Pri uporabi fluvastatina so redko poročali o miopatiji. O miozitisu in rabdomiolizi so poročali zelo redko. Pri bolnikih z nepojasnenimi difuznimi mialgijami, občutljivostjo ali oslabeledostjo mišic in/ali izrazitim zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze (CK) je treba pomisliti na možnost miopatije, miozitisa ali rabdomiolize. Zato je treba bolnikom svetovati, da takoj sporočijo, če se pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, zlasti če navedeno spremlja še splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

Določanje kreatin-kinaze

Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo treba pri asimptomatičnih bolnikih, ki jemljejo statine, rutinsko spremljati vrednosti celotne kreatin-kinaze ali drugih mišičnih encimov v plazmi. Vrednosti kreatin-kinaze, če jo je treba določiti, ni primerno določati po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti kakšnega drugega verjetnega vzroka zvišanja vrednosti kreatin-kinaze, ker bi to otežilo razlago izmerjene vrednosti.

Pred zdravljenjem

Kot velja tudi za vse druge statine, morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo fluvastatin bolnikom z dejavniki, ki povečujejo nagnjenost k rabdomiolizi in njenim zapletom. Vrednosti kreatin-kinaze je treba določiti pred začetkom zdravljenja s fluvastatinom v naslednjih primerih:

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- anamneza prejšnje toksičnosti za mišice katerega izmed statinov ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- pri starejših bolnikih (starih > 70 let) je treba glede na prisotnost drugih dejavnikov, ki povečujejo nagnjenost k rabdomiolizi, pretehtati v kolikšni meri je potrebno določanje vrednosti kreatin-kinaze.

V takih razmerah je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možno korist. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Če je vrednost kreatin-kinaze ob izhodišču pomembno zvišana (na več kot petkratnik zgornje meje normalnih vrednosti - > 5-kratna ZMN), jo je treba 5 do 7 dni pozneje določiti še enkrat za potrditev izvida. Če je vrednost kreatin-kinaze ob izhodišču še vedno pomembno zvišana (> 5-kratna ZMN), ni primerno začeti z zdravljenjem.

Med zdravljenjem:

Če se pri bolnikih, ki prejemajo fluvastatin, pojavijo mišični simptomi, na primer bolečina, oslabelosti ali mišični krči, je treba določiti vrednost kreatin-kinaze. Če se izkaže, da je vrednost kreatin-kinaze pomembno zvišana (> 5 -kratna ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.

Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave, presodite o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost kreatin-kinaze zvišana na ≤ 5 -kratno ZMN.

Če simptomi izzvenijo in se vrednost kreatin-kinaze vrne na normalno vrednost, presodite o ponovni uvedbi fluvastatina ali drugega statina v najnižjem odmerku in ob natančnem spremljanju.

Poročali so, da je tveganje za nastanek miopatije večje pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila (vključno s ciklosporinom), fibrate, nikotinsko kislino ali eritromicin sočasno z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Po prihodu zdravila na trg so poročali o posameznih primerih miopatije pri bolnikih, ki so sočasno jemali fluvastatin s ciklosporinom ali fluvastatin s kolhicinom. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo taka zdravila (glejte poglavje 4.5), je treba zdravilo Lescol/Lescol XL uporabljati previdno.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi statinov, zlasti pri dolgotrajni, so izjemoma poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišano telesno temperaturo). V primeru suma na intersticijsko pljučno bolezen je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Pri bolnikih, starih manj kot 18 let, učinkovitosti in varnosti niso proučevali v več kot dvoletnem obdobju zdravljenja. Za daljša obdobja zdravljenja ni na voljo nobenih podatkov o telesnem, umskem in spolnem dozorevanju. Dolgoročna učinkovitost zdravljenja z zdravilom Lescol/Lescol XL v otroštvu glede zniževanja obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Uporaba fluvastatina je bila raziskana samo pri otrocih, ki so bili stari vsaj 9 let in so imeli heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo (za podrobnosti glejte poglavje 5.1). Glede na zelo omejen obseg izkušenj pri otrocih v predpubertetnem obdobju je treba pri njih pred začetkom zdravljenja skrbno pretehtati možna tveganja in koristi.

Homozigotna familiarna hiperholesterolemija

Glede uporabe fluvastatina pri bolnikih s homozigotno familiarno hiperholesterolemijo, ki je zelo redka bolezen, ni na voljo nobenih podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fibrati in niacin

Sočasno dajanje fluvastatina z bezafibratom, gemfibrozilom, ciprofibratom ali niacinom (nikotinsko kislino) nima klinično pomembnega vpliva na biološko uporabnost fluvastatina ali katerega od drugih zdravil za zniževanje lipidov. Ker pa so pri bolnikih, ki skupaj s katerokoli od teh učinkovin prejemajo druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, opazili povečano tveganje za miopatijo in/ali rhabdomiolizo, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in navedene kombinacije uporabljati samo s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).

Kolhicini

Pri sočasni uporabi kolhicinov so poročali o posameznih primerih toksičnega delovanja na mišice, vključno z bolečinami v mišicah, šibkostjo mišic in rhabdomiolizo. Koristi in tveganja sočasnega zdravljenja je treba skrbno pretehtati, pri uporabi te kombinacije zdravil pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Študije pri bolnikih po presaditvi ledvic kažejo, da se biološka uporabnost fluvastatina (v odmerkih do 40 mg/dan) ne poveča v klinično pomembni meri pri bolnikih, ki že ustaljeno prejemajo katero od shem s ciklosporinom. Rezultati druge študije, v kateri so dajali tablete Lescol XL (80 mg fluvastatina) po presaditvi ledvic bolnikom, ki so že ustaljeno prejemali katero od shem s ciklosporinom, so pokazali, da sta se pri teh bolnikih izpostavljenost fluvastatinu (AUC) in najvišja koncentracija fluvastatina (C_{max}) zvišali za dvakrat v primerjavi z znanimi podatki pri zdravih ljudeh. Čeprav to zvišanje koncentracije fluvastatina ni bilo klinično pomembno, je pri uporabi te kombinacije zdravil potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je treba uporabiti karseda nizek začetni in vzdrževalni odmerek fluvastatina.

Pri sočasni uporabi niti kapsule Lescol (40 mg fluvastatina) niti tablete Lescol XL (80 mg fluvastatina) niso vplivale na biološko uporabnost ciklosporina.

Varfarin in drugi kumarinski derivati

Pri zdravih prostovoljcih uporaba fluvastatina in varfarina (v enkratnem odmerku) v primerjavi z uporabo samo varfarina ni neugodno vplivala na koncentracijo varfarina v plazmi in na protrombinski čas.

Vendar so zelo redko poročali o posameznih primerih epizod krvavitev in/ali o podaljšanem protrombinskem času pri bolnikih, ki so jemali fluvastatin in sočasno varfarin ali druge kumarinske derivate. Ob uvedbi ali prekinitvi zdravljenja s fluvastatinom in ob spreminjanju odmerjanja fluvastatina je pri bolnikih, ki prejemajo varfarin ali druge kumarinske derivate, priporočeno spremljanje protrombinskega časa.

Rifampicin

Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili prej zdravljeni z rifampicinom (rifampinom), je uporaba fluvastatina zmanjšala biološko uporabnost fluvastatina za približno 50 %. Čeprav zaenkrat ni kliničnih dokazov, da se vpliv fluvastatina na zniževanje koncentracij lipidov spremeni, bo lahko pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z rifampicinom (na primer zaradi tuberkuloze), potrebna ustrezna prilagoditev odmerka fluvastatina, da bi lahko zagotovili zadostno zmanjšanje vrednosti lipidov.

Peroralni antidiabetiki

Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne oblike sulfonilsečnine (glibenklamid (gliburid), tolbutamid) za zdravljenje od insulina neodvisne sladkorne bolezni (tipa 2), dodajanje fluvastatina ne povzroča klinično pomembnih sprememb pri uravnavanju koncentracije glukoze v krvi. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni z glibenklamidom ($n=32$), je uporaba fluvastatina (40 mg dvakrat na dan 14 dni) zvišala povprečne C_{max} za približno 50 %, povečala AUC za približno 69 % in podaljšala $t_{1/2}$ glibenklamida za približno 121 %. Uporaba glibenklamida (5 do 20 mg na dan) je zvišala povprečne C_{max} fluvastatina za približno 44 % in povečala njegovo AUC za približno 51 %. V tej študiji ni prišlo do sprememb koncentracij glukoze, insulina in C-peptida. Kljub temu pa je treba bolnike, ki sočasno jemljejo glibenklamid (gliburid) in fluvastatin, še naprej ustrezno spremljati pri zvišanju odmerka fluvastatina na 80 mg na dan.

Izmenjevalne smole, ki vežejo žolčne kisline

Fluvastatin je treba vzeti najmanj 4 ure po zaužitju smole (na primerolestiramina), da ne bi prišlo do pomembne interakcije zaradi vezave zdravila na smolo.

Flukonazol

Dajanje fluvastatina zdravim prostovoljcem, ki so prej prejemali flukonazol (zaviralec CYP 2C9), je povzročilo povečanje izpostavljenosti fluvastatinu za okrog 84 % in zvišanje najvišje koncentracije fluvastatina za 44 %. Čeprav pri bolnikih, ki so prej 4 dni prejemali flukonazol, ni bilo kliničnih dokazov, da se varnostni profil fluvastatina spremeni, je pri sočasni uporabi fluvastatina s flukonazolom potrebna previdnost.

Antagonisti histaminskih receptorjev H2 in zaviralci protonske črpalke

Sočasna uporaba fluvastatina s cimetidinom, ranitidinom ali omeprazolom povzroči povečanje biološke uporabnosti fluvastatina, ki pa nima nikakršnega kliničnega pomena.

Fenitoin

Pri sočasni uporabi s fluvastatinom je vpliv na farmakokinetične lastnosti fenitoina le majhen in nima kliničnega pomena, zato v takih primerih zadošča rutinsko spremljanje koncentracije fenitoina v plazmi.

Zdravila za srce in ožilje

Pri sočasni uporabi fluvastatina s propranololom, digoksinom, losartanom ali amlodipinom ne prihaja do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Glede na farmakokinetične podatke pri sočasni uporabi fluvastatina in navedenih zdravil ni potrebno posebno spremljanje ali prilagajanje odmerjanja.

Itrakonazol in eritromicin

Sočasna uporaba fluvastatina z močnima zaviralcema citokroma P450 (CYP) 3A4 itrakonazolom in eritromicinom le malo vpliva na biološko uporabnost fluvastatina. Ker je ta encim minimalno vpleten v metabolizem fluvastatina, je malo verjetno pričakovati, da bodo drugi zaviralci CYP 3A4 (npr. ketokonazol, ciklosporin) vplivali na biološko uporabnost fluvastatina.

Sok grenivke

Fluvastatin ne deluje medsebojno z drugimi substrati CYP 3A4, zato ni pričakovati interakcij s sokom grenivke.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi fluvastatina pri nosečnicah.

Ker zaviralci reduktaze HMG-CoA zmanjšujejo sintezo holesterola in morda tudi sintezo drugih biološko aktivnih snovi, ki izhajajo iz holesterola, bi lahko škodovali plodu, če bi jih jemale nosečnice. Zato je zdravilo Lescol/Lescol XL med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovita sredstva za preprečevanje nosečnosti.

Če ženska zanosi v času zdravljenja z zdravilom Lescol/Lescol XL, je treba zdravljenje prekiniti.

Dojenje

Na osnovi predkliničnih podatkov je mogoče pričakovati, da se fluvastatin pri ljudeh izloča v materino mleko. O vplivu fluvastatina na novorojenčka/dojenčka ni dovolj podatkov.

Pri ženskah, ki dojijo, je zdravilo Lescol/Lescol XL kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so blage prebavne težave, nespečnost in glavobol.

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki:	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki:	anafilaktična reakcija
Psihiatrične motnje	
pogosti:	nespečnost
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
zelo redki:	parestezije, dizestezija, hipestezija, za katero je tudi znano, da je povezana z osnovnimi hiperlipidemičnimi boleznimi
Žilne bolezni	
zelo redki:	vaskulitis
Bolezni prebavil	
pogosti:	dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea
zelo redki:	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
redki:	preobčutljivostne reakcije kot sta izpuščaj, urtikarija
zelo redki:	druge kožne reakcije (na primer ekcem, dermatitis, bulozni eksantem), edem obraza, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
redki:	mialgija, mišična oslabeledost, miopatija
zelo redki:	rabdomioliza, miozitis, reakcije podobne lupusu eritematozusu

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, med drugim nespečnost in nočne more
- izguba spomina
- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemoma primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajni uporabi statinov (glejte poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Varnostne lastnosti fluvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, kot so jih ocenili pri 114 bolnikih, starih 9 do 17 let, ki so jih zdravili v dveh odprtih neprimerjalnih kliničnih preskušanjih, so bile podobne kot pri odraslih. V nobeni od obeh kliničnih preskušanj ni bilo opaziti vpliva na rast in spolno dozorevanje. Vendar pa sta imeli preskušanci le majhno moč za odkrivanje vpliva na omenjeni področji.

Laboratorijske preiskave

Zaviralce reduktaze HMG-CoA in druge hipolipemike povezujejo z odstopanjem od normalnih vrednosti biokemičnih parametrov delovanja jeter. Na osnovi združene analize več kontroliranih kliničnih preskušanj je do ugotovljenih zvišanj koncentracij alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze na več kot 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) prišlo pri 0,2 % bolnikov, ki so jemali kapsule Lescol 20 mg/dan, pri 1,5 % do 1,8 % bolnikov, ki so jemali kapsule Lescol 40 mg/dan, pri 1,9 % bolnikov, ki so jemali tablete Lescol XL 80 mg/dan in pri 2,7 % do 4,9 % tistih bolnikov, ki so jemali kapsule Lescol 40 mg dvakrat na dan. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do teh nenormalnih biokemičnih izvidov, je bila brez simptomov. Pri zelo majhnem številu bolnikov (0,3 do 1,0 %) je prišlo do izrazitega zvišanja vrednost kreatin-kinaze na več kot 5-kratno ZMN.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušanj s prevelikimi odmerki fluvastatina je zelo malo. Pri uporabi prevelikih odmerkov zdravila Lescol/Lescol XL ni na voljo specifičnega zdravljenja. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Spremljati je treba teste jetrne funkcije in vrednost kreatin-kinaze v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA, oznaka ATC: C10AA04

Fluvastatin, povsem sintetična učinkovina za zniževanje koncentracije holesterola, je kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, ki je odgovorna za pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, predstopnjo sterolov, med katere sodi tudi holesterol. Fluvastatin učinkuje predvsem v jetrih in je v glavnem racemat dveh eritroenantiomer, od katerih je ena farmakološko aktivna. Zaviranje biosinteze holesterola zmanjšuje holesterol v jetrnih celicah, kar spodbuja sintezo receptorjev LDL in s tem povečuje privzem delcev LDL. Končni rezultat teh mehanizmov je znižanje plazemske koncentracije holesterola.

Zdravilo Lescol/Lescol XL znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter zvišuje koncentracijo HDL holesterola pri bolnikih s hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo.

V 12 s placebom kontroliranih študijah, ki so zajemale bolnike s hiperlipoproteinemijo vrste IIa ali IIb, je 1.621 bolnikov prejelo samo zdravilo Lescol z odmerjanjem po 20 mg, 40 mg ali 80 mg na dan (40 mg dvakrat na dan) vsaj 6 tednov. Po rezultatih analize 24-tedenskih podatkov so odmerki po 20 mg, 40 mg ali 80 mg na dan sorazmerno z višino odmerka znižali koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter zvišali koncentracijo HDL holesterola (glejte preglednico 2).

Zdravilo Lescol XL je prejelo več kot 800 bolnikov v treh ključnih preskušanjih, ki so obsegale 24-tedensko aktivno zdravljenje in v katerih so uporabo zdravila Lescol XL primerjali z uporabo zdravila Lescol 40 mg enkrat ali dvakrat na dan. Zdravilo Lescol XL, ki so ga bolniki jemali v obliki enega 80-miligramskega odmerka enkrat na dan, je pomembno znižalo koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola, trigliceridov in apolipoproteina B (glejte preglednico 2).

Terapevtski odziv se vzpostavi v dveh tednih, največji odziv pa je dosežen v štirih tednih. Po štirih tednih zdravljenja je bila srednja vrednost znižanja koncentracije LDL holesterola 38 %, po 24 tednih (vnaprej določen čas opazovanja) pa je bila srednja vrednost znižanja koncentracije LDL holesterola 35 %. Opažali so tudi pomembno zvišanje koncentracije HDL holesterola.

Preglednica 2 Mediane odstotne spremembe lipidnih parametrov od izhodišča do konca 24. tedna študije, kontrolirane s placebom (Lescol) in aktivno kontrolirana preskušanja (Lescol XL)

	skupni holesterol		trigliceridi		LDL holesterol		apolipo-protein B		HDL holesterol	
odmerek	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ
vs bolniki										
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 dvakrat na dan 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
izhodiščna koncentracija trigliceridov ≥ 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 dvakrat na dan 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 podatki za zdravilo Lescol so iz 12 s placebom kontroliranih preskušanj

² podatki za tablete zdravila Lescol XL 80 mg so iz treh 24-tedenskih kontroliranih preskušanj

V študiji lipoproteinov in koronarne ateroskleroze (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study - LCAS) so ocenjevali učinek fluvastatina na koronarno aterosklerozo s kvantitativno koronarno angiografijo pri bolnikih in bolnicah (starih od 35 do 75 let) s koronarno boleznijo srca in z izhodiščno koncentracijo LDL holesterola od 3,0 do 4,9 mmol/l (115 do 190 mg/dl). V tej randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji je 429 bolnikov prejelo bodisi fluvastatin 40 mg/dan ali placebo. Kvantitativne koronarne angiogramne so ocenjevali v začetku študije in po dveh letih in pol zdravljenja. Za oceno primerne angiogramne je imelo 340 od 429 bolnikov. Zdravljenje s fluvastatinom je upočasnilo napredovanje lezij koronarne ateroskleroze za 0,072 mm (95-odstotni interval zaupanja za razliko zaradi zdravljenja od -0,1222 do -0,022 mm) v obdobju dveh let in pol na podlagi merjenja spremembe najmanjšega premera svetline (fluvastatin -0,028 mm v primerjavi s placebom -0,100 mm). Neposredne korelacije med angiografskimi izvidi in tveganjem za kardiovaskularne dogodke niso dokazali.

V študiji preprečevanja z intervencijo z zdravilom Lescol (Lescol Intervention Prevention Study - LIPS) so ocenili učinek fluvastatina na pomembne neželene srčne dogodke (major adverse cardiac events oz. MACE; to so srčna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, in koronarna revaskularizacija) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca po prvem uspešnem perkutanem koronarnem posegu. V študijo so bili vključeni bolniki moškega in ženskega spola (v starosti od 18 do 80 let), ki so imeli ob izhodišču skupni holesterol od 3,5 do 7,0 mmol/l (135 do 270 mg/dl). V tej randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontroliranim preskušanjem je fluvastatin (n=844), ki so ga bolniki prejeli v odmerku 80 mg na dan 4 leta, statistično značilno zmanjšal tveganje za prvi pomemben neželeni srčni dogodek za 22% (p=0,013) v primerjavi s placebom (n=833). Do primarnega cilja opazovanja, to je do pojava pomembnega neželenega srčnega dogodka (MACE), je prišlo pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli fluvastatin, v primerjavi s 26,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (absolutna razlika tveganj: 5,2 %; 95-odstotni interval zaupanja: od 1,1 do 9,3). Ti ugodni učinki so bili posebej opazni pri sladkornih bolnikih in pri bolnikih z večžilno boleznijo.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Varnost in učinkovitost zdravil Lescol in Lescol XL pri otrocih in mladostnikih, ki so bili stari 9–16 let in so imeli heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo, so ocenjevali v 2 odprtih nekontroliranih kliničnih preskušanjih, ki sta trajali po 2 leti. 114 bolnikov (66 dečkov in 48 deklic) so zdravili s fluvastatinom, ki so ga dajali v obliki kapsul zdravila Lescol (20 mg na dan do 40 mg dvakrat na dan) ali v obliki zdravila Lescol XL 80 mg tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan, z uporabo sheme za titracijo odmerka, ki je temeljila na odzivu koncentracije LDL holesterola.

V prvo študijo je bilo vključenih 29 dečkov v predpubertetnem obdobju, starih 9–12 let, ki so imeli vrednosti LDL holesterola nad 90. percentilov za svojo starost in enega od staršev s primarno hiperholesterolemijo, poleg tega pa bodisi družinsko anamnezo prezgodnje ishemične bolezni srca ali kitne ksantome. Povprečna koncentracija LDL holesterola ob izhodišču je bila 226 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (v obsegu 137–354 mg/dl, kar ustreza 3,6–9,2 mmol/l). Vsi bolniki so začeli zdravljenje s kapsulami zdravila Lescol 20 mg enkrat na dan, nato pa so jim odmerjanje prilagajali vsakih 6 tednov na 40 mg na dan in nato na 80 mg na dan (dvakrat na dan po 40 mg), da bi dosegli ciljno koncentracijo LDL holesterola 96,7 do 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l do 3,2 mmol/l).

V drugo študijo je bilo vključenih 85 bolnikov moškega in ženskega spola, starih 10 do 16 let, ki so imeli koncentracije LDL holesterola nad 190 mg/dl (kar ustreza 4,9 mmol/l) ali koncentracije LDL holesterola nad 160 mg/dl (kar ustreza 4,1 mmol/l) in hkrati enega ali več dejavnikov tveganja za koronarno bolezen srca ali pa koncentracije LDL holesterola nad 160 mg/dl (kar ustreza 4,1 mmol/l) in hkrati dokazano okvaro LDL receptorjev. Povprečna koncentracija LDL holesterola ob izhodišču je bila 225 mg/dl, kar ustreza 5,8 mmol/l (v obsegu 148-343 mg/dl, kar ustreza 3,8-8,9 mmol/l). Vsi bolniki so začeli zdravljenje s kapsulami zdravila Lescol 20 mg enkrat na dan, nato pa so jim odmerjanje prilagajali vsakih 6 tednov na 40 mg na dan in nato na 80 mg na dan (tablete zdravila Lescol XL 80 mg enkrat na dan), da bi dosegli ciljno koncentracijo LDL holesterola < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 bolnikov je bilo v pubertetnem oziroma v predpubertetnem obdobju (za presojo učinkovitosti zdravila so ocenili podatke 69 bolnikov).

V prvi študiji (pri dečkih v predpubertetnem obdobju) so odmerki zdravila Lescol 20 do 80 mg na dan znižali koncentracijo skupnega holesterola v plazmi za 21 % in koncentracijo LDL holesterola v plazmi za 27 %. Povprečna dosežena koncentracija LDL holesterola je bila 161 mg/dl, kar ustreza 4,2 mmol/l (v obsegu od 74 do 336 mg/dl, kar ustreza od 1,9 do 8,7 mmol/l). V drugi študiji (pri dečkih in deklicah v pubertetnem oziroma predpubertetnem obdobju) so odmerki zdravila Lescol 20 do 80 mg na dan znižali koncentracijo skupnega holesterola v plazmi za 22% in koncentracijo LDL holesterola v plazmi za 28%. Srednja vrednost dosežene koncentracije LDL holesterola je bila 159 mg/dl, kar ustreza 4,1 mmol/l (v obsegu od 90 do 295 mg/dl, kar ustreza od 2,3 do 7,6 mmol/l).

V obeh študijah so pri večini bolnikov (pri 83 % v prvi študiji in pri 89 % v drugi) titrirali odmerek do najvišjega dnevnega odmerka 80 mg. Po določenem času opazovanja je v obeh študijah 26 do 30 % bolnikov doseglo ciljne koncentracije LDL holesterola <130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi raztopine na tešče pri prostovoljcih se je fluvastatin hitro in popolnoma (98-odstotno) absorbiral. Po peroralni uporabi zdravila Lescol XL je v primerjavi s kapsulami hitrost absorpcije fluvastatina skoraj 60 % počasnejša, medtem ko se povprečni čas zadrževanja fluvastatina v prebavilih podaljša za približno 4 ure. V stanju sitosti se zdravilo absorbira počasneje.

Porazdelitev

Fluvastatin deluje predvsem v jetrih, ki so tudi glavni organ njegove presnove. Absolutna biološka uporabnost, ocenjena iz koncentracij v sistemske krvi, je 24 %. Navidezni volumen porazdelitve (V_z/f) zdravila je 330 litrov. Več kot 98 % zdravila v krvi je vezanega na plazemske beljakovine, na to vezavo pa ne vplivajo niti koncentracija fluvastatina niti varfarin, salicilna kislina ali gliburid.

Biotransformacija

Fluvastatin se presnavlja predvsem v jetrih. Poglavitni spojini, ki krožita po krvi, sta fluvastatin in farmakološko neaktivni presnovek N-desizopropil-propionska kislina. Hidroksilirani presnovki so farmakološko aktivni, a ne krožijo sistemske. Fluvastatin se s citokromom P450 (CYP 450) biotransformira na več različnih načinov, zato je metabolizem fluvastatina razmeroma neobčutljiv na zaviranje CYP 450.

Fluvastatin je zaviral samo metabolizem spojin, ki jih presnavlja CYP2C9. Kljub možnosti, ki potemtakem obstaja za kompetitivno medsebojno delovanje fluvastatina in spojin, ki so substrati CYP2C9, na primer diklofenak, fenitoin, tolbutamid in varfarin, klinični podatki kažejo, da je to medsebojno delovanje malo verjetno.

Izločanje

Po vnosu 3H-fluvastatina zdravim prostovoljcem se okrog 6 % radioaktivnosti izloči v urinu in okrog 93 % v blatu, fluvastatin pa predstavlja manj kot 2 % celotne izločene radioaktivnosti. Izračunan plazemski očistek (CL/f) za fluvastatin pri človeku znaša $1,8 \pm 0,8$ l/min. Po jemanju odmerka 80 mg

na dan koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ne kažejo znakov kopičenja fluvastatina. Po peroralnem odmerjanju 40 mg zdravila Lescol je končni razpolovni čas izločanja fluvastatina $2,3 \pm 0,9$ ure.

Značilnosti pri bolnikih

Koncentracija fluvastatina v plazmi se pri splošni populaciji ne spreminja niti s starostjo niti s spolom. Vendar pa so opazili večji odziv na zdravljenje pri ženskah in starejših ljudeh. Ker se fluvastatin odstranjuje iz telesa primarno po žolčni poti in je izpostavljen precejšnjemu predsistemskemu metabolizmu, pri bolnikih z insuficienco jeter obstaja možnost kopičenja zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Otroci in mladostniki s heterozigotno familiarno hiperholesterolemijo

Ni podatkov o farmakokinetičnih lastnostih pri otrocih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij, vključno s študijami farmakološke varnosti, genotoksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in s študijami vpliva na sposobnost razmnoževanja, niso pokazali dodatnega tveganja za človeka razen pričakovanega tveganja zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. V študijah toksičnosti so opazili različne spremembe, ki so skupni zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Določanje testov jetrne funkcije je priporočeno že na osnovi kliničnih opažanj (glejte poglavje 4.4). Drugi škodljivi učinki, ki so jih opazili na živalih, bodisi niso pomembni za uporabo pri ljudeh ali pa je do njih prišlo pri izpostavljenosti zdravilu, ki presega največjo izpostavljenost pri ljudeh v tolikšni meri, da tak vpliv nima velikega pomena za klinično uporabo. Kljub teoretičnim domnevam glede vloge holesterola pri razvoju zarodka, se v študijah na živalih ni izkazalo, da bi fluvastatin lahko deloval embriotoksično ali teratogeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg kapsule, trde
Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg kapsule, trde
Lescol XL in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

fluvastatin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 20 mg fluvastatina.
Ena kapsula vsebuje 40 mg fluvastatina.
Ena tableta vsebuje 80 mg fluvastatina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[Izpolni država članica]

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

[Izpolni država članica]

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti

1. IME ZDRAVILA

Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg kapsule, trde

Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg kapsule, trde

Lescol XL in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

fluvastatin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

4. ŠTEVILKA SERIJE

[Izpolni država članica]

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 20 mg kapsule, trde
Lescol in povezana imena (glejte Dodatek I) 40 mg kapsule, trde
Lescol XL in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

fluvastatin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Lescol/Lescol XL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lescol/Lescol XL
3. Kako jemati zdravilo Lescol/Lescol XL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lescol/Lescol XL
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO LESCOL/LESCOL XL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Lescol/Lescol XL vsebuje aktivni natrijev fluvastatinat, ki sodi v skupino zdravil z imenom statini in so zdravila za zniževanje maščob: znižujejo raven maščob (lipidov) v krvi. Uporabljajo jih bolniki, pri katerih dieta in telesna vadba ne zadoščata za uravnavanje ravni maščob v krvi.

- Lescol/Lescol XL je zdravilo, ki ga **pri odraslih uporabljamo za uravnavanje zvišane ravni maščob v krvi**, zlasti ravni skupnega holesterola in tako imenovanega "slabega" oziroma LDL holesterola, ki je povezan s povečanim tveganjem za bolezni srca in možgansko kap.
 - pri odraslih bolnikih, ki imajo zvišano raven holesterola,
 - pri odraslih bolnikih, ki imajo zvišano raven tako holesterola kot trigliceridov (ki so še ena vrsta lipidov v krvi).
- Zdravnik lahko predpiše zdravilo Lescol/Lescol XL tudi za preprečevanje nadaljnjih resnih dogodkov povezanih s srcem (na primer srčnega infarkta) pri bolnikih po srčni kateterizaciji s posegom na kateri od srčnih žil.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO LESCOL/LESCOL XL

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila, tudi če se razlikujejo od podatkov v tem navodilu.

Preden vzamete zdravilo Lescol/Lescol XL, preberite spodnja pojasnila.

Ne jemljite zdravila Lescol/Lescol XL

- če ste alergični (preobčutljivi) na fluvastatin ali katerikoli sestavino zdravila Lescol/Lescol XL, navedeno v poglavju 6 tega navodila,

- če imate trenutno težave z jetri ali nepojasnjeno trajno zvišane ravni določenih jetrnih encimov (aminotransferaz),
 - če ste noseči ali če dojite (glejte "Nosečnost in dojenje").
- Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Lescol/Lescol XL, ampak obvestite zdravnika.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Lescol/Lescol XL

- če ste že imeli bolezen jeter. Za odkrivanje morebitnih neželenih učinkov vam bodo pregledovali teste jetrne funkcije najprej preden začnete zdravljenje z zdravilom Lescol/Lescol XL, ko vam bodo zviševali odmerke in nato v različnih intervalih med zdravljenjem;
- če imate bolezen ledvic;
- če imate bolezen ščitnice (hipotiroidizem);
- če ste kdaj imeli bolezen mišic oziroma imate to v družini;
- če ste imeli težave z mišicami ob jemanju kakega drugega zdravila, ki znižuje raven lipidov;
- če redno pijete velike količine alkohola.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo

Lescol/Lescol XL:

- če imate hude motnje dihanja.

Če kaj od zgoraj navedenega velja za vas, **to povejte svojemu zdravniku, preden vzamete** zdravilo Lescol/Lescol XL. Zdravnik vas bo napotil na krvno preiskavo, preden vam bo predpisal zdravilo Lescol/Lescol XL.

Zdravilo Lescol/Lescol XL in ljudje, starejši od 70 let

Če ste starejši od 70 let, bo zdravnik morda želel preveriti, ali imate dejavnike tveganja za boleznimi mišic, zato boste morali morda opraviti posebne krvne preiskave.

Zdravilo Lescol/Lescol XL in otroci/mladostniki

Zdravila Lescol/Lescol XL niso proučevali pri otrocih, mlajših od 9 let, in ni namenjeno takim otrokom. Za podatke o odmerjanju pri otrocih in mladostnikih, ki so starejši od 9 let, glejte poglavje 3.

O uporabi zdravila Lescol v kombinaciji z nikotinsko kislino, s holestiraminom ali s fibrati pri otrocih in mladostnikih ni nobenih izkušenj.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravilo Lescol/Lescol XL lahko jemljete samostojno ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje ravni holesterola, ki vam jih predpiše vaš zdravnik.

Po zaužitju smole, na primer holestiramina (ki jo uporabljamo predvsem za zniževanje previsoke ravni holesterola), počakajte vsaj 4 ure, preden vzamete zdravilo Lescol/Lescol XL.

Povejte svojemu zdravniku in farmacevtu, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- ciklosporin (zdravilo za zaviranje imunskega sistema),
- fibrate (na primer gemfibrozil), nikotinsko kislino ali izmenjevalne smole, ki vežejo žolčne kisline (zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni slabega holesterola),
- flukonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- rifampicin (antibiotik),
- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije),
- peroralne antikoagulate, na primer varfarin (zdravila proti strjevanju krvi),
- glibenklamid (zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni),
- kolhicine (za zdravljenje protina).

Jemanje zdravila Lescol/Lescol XL s hrano in pijačo

Zdravilo Lescol/Lescol XL lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali če dojite, ne jemljite zdravila Lescol/Lescol XL, saj zdravilna učinkovina lahko škoduje nerojenemu otroku in ni znano, ali se zdravilna učinkovina pri ljudeh izloča v materino mleko. Če ste noseči, se pred začetkom uporabe zdravila Lescol/Lescol XL posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Ves čas zdravljenja z zdravilom Lescol/Lescol XL uporabljajte zanesljivo kontracepcijsko metodo.

Če zanosite v času jemanja zdravila Lescol/Lescol XL, prenehajte jemati zdravilo in obiščite zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

O vplivu zdravila Lescol/Lescol XL na sposobnost za upravljanje vozil in uporabo strojev ni podatkov.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Lescol/Lescol XL

[Izpolni država članica]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO LESCOL/LESCOL XL

Pri jemanju zdravila Lescol/Lescol XL natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne prekoračite priporočenega odmerka.

Zdravnik vam bo priporočil dieto z malo holesterola. Te diete se držite tudi v času jemanja zdravila Lescol/Lescol XL.

Koliko zdravila Lescol/Lescol XL je treba jemati

- Obseg odmerkov za odrasle je od 20 do 80 mg na dan, pri čemer je višina odmerka odvisna od tega, koliko je treba znižati raven holesterola. Zdravnik vam lahko prilagaja odmerjanje vsake 4 tedne ali v daljših intervalih.
- Običajni začetni odmerek za otroke (stare 9 let ali starejše) je 20 mg na dan. Najvišji dnevni odmerek je 80 mg. Zdravnik vam lahko prilagaja odmerjanje vsakih 6 tednov.

Vaš zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul oziroma tablet zdravila Lescol/Lescol XL morate jemati.

Odvisno od tega, kako se odzivate na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal višji ali nižji odmerek.

Kdaj je treba jemati zdravilo Lescol/Lescol XL

Če jemljete zdravilo Lescol, vzemite odmerek zvečer oziroma pred spanjem.

Če jemljete zdravilo Lescol dvakrat na dan, vzemite eno kapsulo zjutraj in eno zvečer ali pred spanjem.

Če jemljete tablete Lescol XL, lahko vzamete odmerek kadarkoli preko dneva.

Tako zdravilo Lescol kot Lescol XL lahko jemljete skupaj z obrokom hrane ali brez njega. Zdravilo pogoltnite celo, zaužijte ga s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lescol/Lescol XL, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli prevelik odmerek zdravila Lescol/Lescol XL, to takoj sporočite svojemu zdravniku. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lescol/Lescol XL

Vzemite en odmerek takoj, ko se spomnite, razen če morate naslednji odmerek vzeti čez manj kot 4 ure. V tem primeru vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lescol/Lescol XL

Če hočete ohraniti koristen vpliv zdravljenja, ne smete prenehati z jemanjem zdravila Lescol/Lescol XL, razen če vam to svetuje zdravnik. Zdravilo Lescol/Lescol XL morate jemati še naprej tako, kot vam naroči zdravnik, da bo raven vašega 'slabega' holesterola ostala nizka. Zdravilo Lescol/Lescol XL ne bo ozdravilo vaše bolezni, pomaga pa jo urejati. Zdravnik bo moral redno določati raven vašega holesterola, da bo lahko spremljal potek vaše bolezni. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Lescol/Lescol XL neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 uporabnikov.

Pogosti: pojavijo se pri 1 do 10 od 100 uporabnikov.

Občasni: pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 uporabnikov.

Redki: pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 uporabnikov.

Zelo redki: pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov.

Ni znana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Nekateri redki ali zelo redki neželeni učinki so lahko resni - takoj poiščite zdravniško pomoč:

- če imate nepojasnjene bolečine v mišicah, če so mišice občutljive ali oslabele. To bi lahko bili zgodnji znaki razgradnje mišic, ki je lahko huda in se ji lahko izognete, če zdravnik čim prej prekine vaše zdravljenje s fluvastatinom. Ti neželeni učinki se pojavljajo tudi pri podobnih zdravilih iz te skupine (pri statinih),
- če ste nenavadno utrujeni ali imate zvišano telesno temperaturo, porumenelo kožo in oči, temno obarvan urin (znaki hepatitisa),
- če imate znake kožnih reakcij, na primer kožni izpuščaj, urtikarijo, rdečino, srbenje, otekanje obraza, vek in ustnic,
- če imate otekline na koži, če težko dihate, ste omotični (znaki hude alergične reakcije)
- če pride hitreje do krvavitev ali do podplutbe kot normalno (znaki zmanjšane števila krvnih ploščic),
- če imate rdeče ali škrlatne spremembe na koži (znaki vnetja krvnih žil),
- če imate rdeč izpuščaj v obliki madežev, predvsem po obrazu, ki ga lahko spremljajo utrujenost, zvišana telesna temperatura, slabost s siljenjem na bruhanje, izguba apetita (znaki reakcije, podobne lupusu eritematozusu),
- če imate hude bolečine v zgornjem delu trebuha (znak vnetja trebušne slinavke).

Če se pri vas pojavi kateri od zgoraj navedenih učinkov, takoj sporočite zdravniku.

Drugi neželeni učinki: zdravniku povejte, če ste zaskrbljeni.

Pogosti:

nespečnost, glavobol, želodčne težave, bolečine v trebuhu, slabost s siljenjem na bruhanje.

Zelo redki:

mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal, moteno ali zmanjšano občutenje.

Drugi možni neželeni učinki:

- motnje spanja, med drugim nespečnost in nočne more
- izguba spomina
- težave v spolnosti
- depresija
- težave pri dihanju, med drugim trdovraten kašelj in/ali zadihanost ali zvišana telesna temperatura

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA LESCOT/LESCOT XL

[Izpolni država članica]

Zdravilo Lescot/Lescot XL shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Lescot/Lescot XL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake [Izpolni država članica].

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Lescot/Lescot XL

- Zdravilna učinkovina je natrijev fluvastatinat.
Ena kapsula Lescot 20 mg vsebuje 21,06 mg natrijevega fluvastatina, kar ustreza 20 mg proste kisline fluvastatina.
Ena kapsula Lescot 40 mg vsebuje 42,12 mg natrijevega fluvastatina, kar ustreza 40 mg proste kisline fluvastatina.
Ena tableta Lescot XL 80 mg vsebuje 84,24 mg natrijevega fluvastatina, kar ustreza 80 mg proste kisline fluvastatina.
- Pomožne snovi v kapsulah Lescot 20 mg so:

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila Lescot/Lescot XL in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Za vse morebitne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah Evropskega gospodarskega prostora pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

20 mg in 40 mg kapsule

<u>država članica</u>	<u>zdravilo</u>
Avstrija, Belgija, Ciper, Češka, Danska, Finska, Francija, Grčija, Islandija, Irska, Italija, Malta, Norveška, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Španija, Švedska, Velika Britanija	Lescot
Nemčija, Luksemburg	Locol
Avstrija	Fluvastatin Novartis
Francija	Fractal
Nemčija	Cranoc
Italija	Lipaxan, Primesin, Fluvastatina
Portugalska	Cardiol, Canef

Španija	Liposit, Vaditon, Digaril, Lymetel
---------	---------------------------------------

40 mg kapsule

<u>država članica</u>	<u>zdravilo</u>
Bolgarija, Estonija, Madžarska, Slovenija	Lescol

80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

<u>država članica</u>	<u>zdravilo</u>
Estonija, Bolgarija, Ciper, Češka, Grčija, Madžarska, Irska, Latvija, Litva, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Velika Britanija	Lescol XL
Danska, Finska, Islandija, Norveška, Švedska	Lescol Depot
Avstrija, Nemčija	Fluvastatin Novartis
Avstrija	Lescol MR
Belgija	Lescol Exel
Francija	Lescol LP
Nemčija, Luksemburg	Locol
Italija	Lescol, Lipaxin, Primesin
Portugalska	Cardiol XL, Canef
Španija	Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib

Navodilo je bilo odobreno

[Izpolni država članica]