

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lescol 40 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: fluvastatin (v obliki natrijevega fluvastatinata)

Ena kapsula vsebuje 42,12 mg natrijevega fluvastatinata, kar ustreza 40 mg fluvastatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Pokrovček kapsule: neprozorne močno rdeče-rjave barve

Telo kapsule: neprozorne oranžno-rumene barve; potisk: XU 40 mg (rdeče barve).

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

Odmerjanje

Odrasli

Dislipidemija

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lescol 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 fluvastatina jemljejo zvečer. Za bolnike, ki morajo znižati koncentracijo LDL holesterola za 25 % ali več, je priporočeni začetni odmerek 40 mg fluvastatina zvečer. Odmerek je mogoče zvišati na 80 mg fluvastatina na dan, kar bolnik vzame enkrat na dan (v obliki 80 miligramske tablete s podaljšanim sproščanjem) kadarkoli preko dneva ali pa vzame 40 mg fluvastatina dvakrat na dan (en odmerek zjutraj in en odmerek 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 fluvastatina.

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 s fluvastatinom in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Priporočeni začetni odmerek je 20 mg fluvastatina. Odmerjanje je treba prilagajati v 6-tedenskih intervalih. Odmerke 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 80 mg fluvastatina v obliki tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

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

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

Okvara ledvic

Zdravilo Lescol 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 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 je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Zaužiti jih je treba cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Lescol je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;

- z aktivno boleznijo jeter ali 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

V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter s smrtnim izidom in brez smrtnega izida pri uporabi nekaterih statinov, vključno z zdravilom Lescol. Čeprav vzročna povezava z zdravljenjem z zdravilom Lescol ni bila ugotovljena, je treba bolnikom svetovati, naj poročajo o potencialnih simptomih ali znakih jetrne odpovedi (npr. navzea, bruhanje, izguba apetita, zlatenica, oslabiljeno delovanje možgan, hitrem pojavu modric ali krvavitv) in razmisliti o prekinitvi zdravljenja. 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 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.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Interakcija s fusidno kislino

Zdravila Lescol se ne sme uporabljati sočasno s sistemsko obliko fusidne kisline, ali 7 dni po zaključku zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih se uporaba sistemske oblike fusidne kisline smatra za potrebno, je treba zdravljenje s statini prekiniti za ves čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolniku je treba svetovati, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se pojavijo kakršnikoli simptomi oslabeledosti mišic, bolečine ali občutljivosti.

Terapija s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno dolgotrajno zdravljenje s sistemsko obliko fusidne kisline, na primer za zdravljenje hudih okužb, je treba potrebe po sočasni uporabi zdravila Lescol in fusidne kisline obravnavati od primera do primera in pod strogim zdravniškim nadzorom.

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 rhabdomiolizi 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
- sepsa
- hipotenzija
- prekomerna obremenitev mišic
- večji kirurški poseg
- hude metabolične, endokrine ali elektrolitske motnje
- pri starejših bolnikih (starih > 70 let) je treba glede na prisotnost drugih dejavnikov, ki povečujejo nagnjenost k rhabdomiolizi, pretehtati potrebo po določanju 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 uporabljati previdno.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi statinov, zlasti pri dolgotrajni, so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč (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 bolezen pljuč je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi nakazujejo, da razred statinov zviša raven glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni lahko povzroči stopnjo hiperglikemije, pri kateri je potrebno začeti z oskrbo sladkorne bolezni. Vseeno zmanjšanje vaskularnega tveganja s statini odtehta

omenjeno tveganje in zato ne bi smelo biti razlog za prekinitev zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (raven glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvišana raven trigliceridov, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

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 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 rabdomiolizo, 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 rabdomiolizo. 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 80 mg fluvastatina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem po presaditvi ledvic bolnikom, ki so že ustaljeno prejeli 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 kapsule Lescol (40 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 prejeli 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 prejeli 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, klopidogrelom 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 metabolizmu fluvastatina, je malo verjetno pričakovati, da bodo drugi zaviralci CYP 3A4 (npr. ketokonazol, ciklosporin) vplivali na biološko uporabnost fluvastatina.

Fusidna kislina

S sočasno uporabo sistemske oblike fusidne kisline in statinov se poveča tveganje za mioopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Mehanizem te interakcije (farmakodinamičen ali farmakokinetičen ali oba) je še neznan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rhabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če se zdravljenje s sistemsko obliko fusidne kisline smatra za potrebno, je treba zdravljenje z zdravilom Lescol prekiniti za ves čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Sok grenivke

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če bolnica zanosi v času zdravljenja z zdravilom Lescol, je treba zdravljenje prekiniti.

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 med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

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 kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih niso bili opaženi vplivi na plodnost pri moških in ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki zdravila (preglednica 1) so naštetih po skupinah organskih sistemov v skladu s klasifikacijo MedDRA. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki zdravila razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej. V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega je za vsak neželeni učinek zdravila navedena ustrežna kategorija pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki:	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
redki:	preobčutljivostne reakcije (izpuščaj, urtikarija)
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 dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
neznana*	intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bolečine v trebuhu, dispepsija
zelo redki:	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
zelo redki:	angioedem, edem obraza in druge kožne reakcije (na primer ekcem, dermatitis, bulozni eksantem)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
redki:	mialgija, mišična oslabelost, miopatija
zelo redki:	rabdomioliza, lupusu podoben sindrom, miozitis
neznana:	imunsko posredovana nekrolitična miopatija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni reprodukcije in dojk	
neznana*:	erektilna disfunkcija
Preiskave	
pogosti:	zvišana vrednost kreatin fosfo-kinaze v krvi, zvišane vrednosti aminotransferaz v krvi

* Podatki izhajajo iz primerov iz literature in spontanih poročil na podlagi izkušenj z zdravilom Lescol po prihodu zdravila na trg. Ker ni mogoče določiti velikosti populacije, iz katere izhajajo spontano sporočeni primeri, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove pogostnosti, zato je njihova pogostnost uvrščena v kategorijo "neznana".

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, med drugim nespečnost in nočne more
- izguba spomina
- spolna disfunkcija
- depresija
- sladkorna bolezen: Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (raven glukoze na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvišana raven trigliceridov, v preteklosti prisotna hipertenzija)
- tendinopatija, včasih s pretrganjem kit.

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 fluvastatina v odmerku 20 mg/dan, pri 1,5 % do 1,8 % bolnikov, ki so jemali kapsule fluvastatina v odmerku 40 mg/dan, pri 1,9 % bolnikov, ki so jemali fluvastatin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 80 mg/dan in pri 2,7 % do 4,9 % tistih bolnikov, ki so jemali kapsule fluvastatina v odmerku 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.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikimi odmerki fluvastatina je zelo malo. Pri uporabi prevelikih odmerkov zdravila Lescol ni na voljo specifičnega zdravljenja. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podpirne 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 eritroenantimer, 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 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 (kapsule fluvastatina) 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 (80 mg fluvastatina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem) 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 (fluvastatin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem), 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 (kapsule fluvastatina v odmerkih 20 mg in 40 mg) in aktivno kontrolirana preskušanja (tablete s podaljšanim sproščanjem fluvastatina v odmerku 80 mg)

	skupni holesterol		trigliceridi		LDL holesterol		apolipoprotein B		HDL holesterol	
	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ	n	% Δ
odmerek										
vs bolniki										
kapsule fluvastatina 20 mg ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
kapsule fluvastatina 40 mg ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
kapsule fluvastatina 40 mg dvakrat na dan ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
tablete s podaljšanim sproščanjem fluvastatina 80 mg ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
izhodiščna koncentracija trigliceridov ≥ 200 mg/dl										
kapsule fluvastatina 20 mg ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
kapsule fluvastatina 40 mg ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
kapsule fluvastatina 40 mg dvakrat na dan ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
tablete s podaljšanim sproščanjem fluvastatina 80 mg ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

¹ podatki za fluvastatin v obliki kapsul iz 12 s placebom kontroliranih preskušanj

² podatki za fluvastatin v odmerku 80 mg v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem 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 angiograme so ocenjevali v začetku študije in po dveh letih in pol zdravljenja. Za oceno primerne angiograme 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 tem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju 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 zdravila Lescol (kapsule fluvastatina) in zdravila Lescol XL (tablete s podaljšanim sproščanjem fluvastatina) 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 (20 mg na dan do 40 mg dvakrat na dan) ali v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem 80 mg 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 fluvastatina v odmerku 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 fluvastatina v odmerku 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 (80 mg fluvastatina v

obliki tablet s podaljšanim sproščanjem), da bi dosegli ciljno koncentracijo LDL holesterola < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 bolnikov je bilo v pubertetnem oziroma v popubertetnem 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 popubertetnem 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 (fluvastatin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem) 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 sistemski krvi, je 24 %. Navidezni volumen porazdelitve (Vz/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 sistemsko. 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

Lescol 40 mg kapsule:

Vsebina kapsule:

magnezijev stearat
natrijev hidrogenkarbonat
smukec
mikrokristalna celuloza
predgelirani škrob
kalcijev karbonat

Ovojnica kapsule:

Pokrovček kapsule:

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

Telo kapsule:

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
želatina

Potisk:

rdeči železov oksid (E172)
šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo Lescol 40 mg kapsule, pakirano v bele HDPE platenke in Alu/Alu pretisne omote: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Lescol 40 mg kapsule:

Bele HDPE platenke z belim HDPE navojnim pokrovčkom.

Pakiranja s 30, 50 in 100 (2x50 ali 1x100) kapsulami;

bolnišnična pakiranja s 300 in s 600 kapsulami.

Alu/Alu pretisni omoti

Pakiranja s 14, 28, 30, 56, 84, 90 in 98 kapsulami;

bolnišnična pakiranja z 28, 56, 98 in 490 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Nemčija

Dodatne informacije

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

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

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

H/94/00899/001-016,043

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 11. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 17 .06. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 08. 2017