

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: fluvastatin (u obliku fluvastatinnatrija)

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 84,24 mg fluvastatinnatrija što odgovara 80 mg fluvastatina u obliku slobodne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Žute, okrugle, blago bikonveksne s kosim rubovima, promjera otprilike 10 mm, označene s „LE“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Dislipidemija

Liječenje odraslih bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili mješovitom dislipidemijom, uz odgovarajuću prehranu, kada se ne postiže odgovarajući odgovor prehranom i drugim nefarmakološkim mjerama (npr. vježbanjem, smanjenjem tjelesne težine).

##### Sekundarna prevencija u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću

Sekundarna prevencija velikih štetnih srčanih događaja u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću nakon perkutane koronarne intervencije (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

##### Dislipidemija

Prije početka liječenja s Lescolom XL, bolesnike se mora staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola, koju je potrebno nastaviti i tijekom liječenja.

Početnu dozu i dozu održavanja potrebno je odrediti u svakog pojedinačnog bolesnika u skladu s osnovnim razinama LDL-C i ciljem liječenja.

Preporučeni raspon doze je od 20 do 80 mg/dan. U bolesnika u kojih je potrebno smanjiti LDL-C za <25%, početna doza od 20 mg fluvastatina može se uzeti navečer. Početnu dozu lijeka od 20 mg moguće je postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži fluvastatin u potrebnoj dozi. U bolesnika u kojih LDL-C treba smanjiti ≥25%, preporučena početna doza je 40 mg fluvastatina navečer. Doza se može povećati do 80 mg dnevno, primijenjena kao jednokratna doza (jedna Lescol

XL 80 mg tableta s produljenim oslobađanjem) u bilo koje vrijeme ili kao 40 mg fluvastatina dva puta na dan (jedna doza ujutro i jedna doza navečer).

Maksimalni učinak snižavanja lipida uz primjenu navedene doze postiže se unutar 4 tjedna. Dozu je potrebno prilagođavati u razmacima od 4 tjedna ili većim.

#### Sekundarna prevencija u koronarnoj srčanoj bolesti

U bolesnika s koronarnom srčanom bolešću nakon perkutane koronarne intervencije odgovarajuća doza iznosi 80 mg dnevno.

Lescol XL je učinkovit u monoterapiji. Kada se Lescol XL koristi u kombinaciji s kolestiraminom ili drugim smolama, potrebno ga je primijeniti najmanje 4 sata nakon smole kako bi se izbjegla značajna interakcija zbog vezanja lijeka na smolu. U slučaju da je potrebna istodobna primjena s fibratima ili niacinom, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik takve istodobne primjene (za primjenu s fibratima ili niacinom, vidjeti dio 4.5).

#### *Pedijatrijska populacija*

##### Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Prije početka primjene fluvastatina u liječenju djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 9 godina i starijih, bolesnika se mora staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola te ju je potrebno nastaviti tijekom liječenja.

Preporučena početna doza je 20 mg fluvastatina. Dozu je potrebno prilagođavati u razmacima od 6 tjedana. Doza se mora odrediti u svakog bolesnika posebno, u skladu s osnovnim razinama LDL-C i preporučenim ciljem terapije. Najviša dnevna doza je 80 mg bilo kao fluvastatin 40 mg dva puta na dan ili kao jedna Lescol XL 80 mg tableta s produljenim oslobađanjem jedanput na dan.

Uporaba fluvastatina u kombinaciji s nikotinskom kiselinom, kolestiraminom ili fibratima u djece i adolescenata nije ispitana.

Lescol XL je ispitan samo u djece u dobi od 9 godina i starije s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesteolemijom.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Lescol XL se izlučuje putem jetre, a samo manje od 6% primijenjene doze izlučuje se mokraćom.

Farmakokinetika fluvastatina je nepromijenjena u bolesnika s blagom do teškom bubrežnom insuficijencijom.

Stoga, u tih bolesnika nije potrebno prilagođavanje doze, međutim zbog ograničenog iskustva s dozama >40mg/dan u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL <0,5 ml/sec ili 30 ml/min), te doze je potrebno uvoditi s oprezom.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Lescol XL kontraindiciran je u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili nerazjašnjenim, trajnim povišenjem serumskih transaminaza (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagoditi dozu u ovoj dobnoj skupini.

#### Način primjene

Lescol XL tablete treba progutati cijele s čašom vode uz obrok ili neovisno o obroku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Lescol XL je kontraindiciran u bolesnika:

- s preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- s aktivnom bolešću jetre, ili nerazjašnjenim, trajnim povišenjem serumskih transaminaza (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).
- tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Jetrena funkcija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi smrtonosnih i nesmrtonosnih zatajenja jetre s nekim statinima, uključujući Lescol XL. Iako nije utvrđena uzročna veza s liječenjem lijekom Lescol XL, bolesnike se mora savjetovati da prijave sve potencijalne simptome ili znakove zatajenja jetre (npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, žuticu, oštećenu moždanu funkciju, lako stvaranje modrica ili krvarenje) te je potrebno razmotriti prekid terapije.

Kao i kod drugih lijekova za sniženje lipida, svim bolesnicima se preporučuje kontrola funkcije jetre prije početka liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja ili povećanja doze i periodično tijekom liječenja. Ukoliko je povišenje aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze (ALT) trostruko od gornje granice normale i traje, liječenje se mora prekinuti. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je hepatitis koji bi mogao biti povezan s primjenom lijeka, a koji se povukao po prestanku liječenja.

Potreban je oprez kod primjene Lescola XL u bolesnika s bolešću jetre u anamnezi ili teškim alkoholičarima.

##### Skeletni mišići

S fluvastatinom je rijetko zabilježena miopatija. Miozitis i rabdomioliza su vrlo rijetko zabilježeni. U bolesnika s nerazjašnjenim difuznim mialgijama, osjetljivošću ili slabošću mišića i/ili značajnim povišenjem vrijednosti kreatin kinaze (CK), potrebno je razmotriti mogućnost miopatije, miozitisa ili rabdomiolize. Bolesnike se stoga mora upozoriti da odmah prijave neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića, naročito ako se uz to javlja opće loše stanje ili vrućica.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

##### Interakcija s fusidatnom kiselinom

Lescol XL se ne smije primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom u farmaceutskom obliku za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika kod kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da odmah potraži liječnički savjet ako primjeti neki od simptoma kao što su mišićna slabost, mišićna bol ili osjetljivost mišića.

Statine se ponovno može uvesti u terapiju 7 dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena sistemska terapija fusidatnom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom Lescola XL i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo za svaki slučaj pojedinačno te pod strogim medicinskim nadzorom.

##### Određivanje kreatin kinaze

Trenutno nema dokaza koji bi zahtijevali rutinsko praćenje ukupne razine kreatin kinaze u plazmi (CK) ili razine drugih mišićnih enzima u asimptomatskih bolesnika liječenih statinima. U slučaju

potrebe za određivanjem CK-a, to ne smije činiti nakon težih tjelesnih napora ili za postojanja drugih mogućih razloga povećanja CK vrijednosti, jer to otežava interpretaciju nalaza.

#### Prije liječenja

Kao i kod drugih statina, liječnici moraju s oprezom propisivati fluvastatin bolesnicima koji imaju predisponirajuće čimbenike za rabdomiolizu i njene komplikacije. Razina kreatin kinaze mora se odrediti prije početka liječenja fluvastatinom u sljedećim situacijama:

- Oštećenje funkcije bubrega
- Hipotireoza
- Osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- Preboljela mišićna toksičnost sa statinom ili fibratom
- Alkoholizam
- Sepsa
- Hipotenzija
- Prekomjerno naprezanje mišića
- Veliki kirurški zahvat
- Teški metabolički, endokrini poremećaj ili elektrolitski poremećaj
- U starijoj dobi (> 70 godina) potrebno razmotriti nužnost tih određivanja, ovisno o prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za rabdomiolizu

U tim situacijama rizik liječenja mora se razmotriti u odnosu na moguću korist te se preporučuje kliničko promatranje. Ako je razina CK prije početka liječenja značajno povišena (>5 puta iznad gornje granice normale, ULN), potrebno je ponovo odrediti CK unutar 5 do 7 dana za provjeru nalaza. Ako je početna razina CK još uvijek značajno povišena (>5 x ULN), ne smije se započeti s liječenjem.

#### Tijekom liječenja

Ako se mišićni simptomi poput boli, slabosti ili grčeva jave u bolesnika koji primaju fluvastatin, potrebno je odrediti razine CK. Liječenje se mora prekinuti ako su te razine značajno povišene (>5 x ULN).

Ako su mišićni simptomi teški, i uzrokuju dnevnu nelagodu, iako su razine CK povišene do  $\leq 5$  x ULN, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Ako se simptomi smanje i razine CK vrate na normalne vrijednosti, može se razmotriti ponovno uvođenje fluvastatina ili drugog statina uz najnižu dozu te uz pažljivo praćenje.

Zabilježeno je da se rizik od miopatije povećava u bolesnika koji primaju immunosupresivne lijekove (uključujući ciklosporin), fibrate, nikotinsku kiselinu ili eritromicin zajedno s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zabilježeni su izolirani slučajevi miopatije i rabdomiolize pri istodobnoj primjeni fluvastatina i ciklosporina te fluvastatina i kolhicina nakon stavljanja lijeka u promet. Lescol XL mora se koristiti s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju takve lijekove (vidjeti dio 4.5).

#### Intersticijska bolest pluća

Opisani su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su uzimali statine, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Simptomi bolesti mogu uključivati: dispneju, neproduktivan kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje statinima mora se prekinuti.

#### Šećerna bolest

Neki dokazi upućuju na to da statini kao skupina lijekova povišuju glukozu u krvi te u nekih bolesnika, s visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti u budućnosti, mogu proizvesti razinu hiperglikemije pri kojoj je primjereno formalno liječenje šećerne bolesti. Od tog rizika, međutim, važnije je smanjenje vaskularnog rizika sa statinima te on stoga ne smije biti razlog za prekidanje

liječenja statinom. Rizične bolesnike (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) mora se pratiti i klinički i biokemijski u skladu s lokalnim smjernicama.

#### Miastenija gravis ili okularna miastenija

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Lescol XL potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom*

Učinkovitost i sigurnost u bolesnika < 18 godina nije bila ispitivana u razdoblju duljem od dvije godine. Nema dostupnih podataka o fizičkom, intelektualnom i seksualnom sazrijevanju tijekom produljenog vremenskog razdoblja. Nije utvrđena dugoročna djelotvornost liječenja Lescolom XL u djetinjstvu čime bi se smanjio morbiditet i mortalitet u odrasloj dobi (vidjeti dio 5.1).

Fluvastatin je ispitivan samo u djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 9 godina i starije (za detalje vidjeti dio 5.1). Kada se radi o djeci u pred pubertetu, u ovoj dobnoj skupini iskustva su vrlo ograničena, pa se mogući rizici i koristi moraju pomno procijeniti prije početka liječenja.

#### Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Ne postoje podaci o uporabi fluvastatina u bolesnika s vrlo rijetkim stanjem homozigotne obiteljske hiperkolesteolemije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Fibrati i niacin*

Nije zabilježen klinički značajan učinak na bioraspoloživost fluvastatina ili nekog drugog lijeka za snižavanje lipida pri istodobnoj primjeni fluvastatina i bezafibrata, gemfibrozila, ciprofibrata ili niacina (nikotinske kiseline). S obzirom da je povećani rizik od miopatije i/ili rabdomiolize zabilježen u bolesnika koji su primali druge inhibitore HMGCoA reduktaze zajedno s nekom od tih molekula, potrebno je pažljivo razmotriti koristi i rizike istodobne primjene, a kombinacije tih lijekova primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

#### *Kolhicin*

Miotoksičnost, uključujući mišićnu bol i slabost te rabdomiolizu, zabilježena je u izoliranim slučajevima tijekom istodobne primjene s kolhicinom. Koristi i rizike istodobne primjene valja pažljivo razmotriti, a kombinacije tih lijekova primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

#### *Ciklosporin*

Ispitivanja u bolesnika s transplatiranim bubrezima pokazuju da bioraspoloživost fluvastatina (do 40 mg/dan) nije klinički značajno povišena u bolesnika na stabilnoj terapiji ciklosporinom. Rezultati iz drugog ispitivanja u kojem je Lescol XL (fluvastatin 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem) bio primijenjen bolesnicima s bubrežnim transplantatom koji su bili na stabilnom režimu ciklosporina, pokazali su da su izloženost (AUC) i maksimalna koncentracija (C<sub>max</sub>) fluvastatina povećani za 2 puta u usporedbi s anamnestičkim podacima u zdravih ispitanika. Iako to povišenje nije bilo klinički značajno, kombinaciju tih lijekova potrebno je primjenjivati s oprezom. Početna doza i doza održavanja fluvastatina moraju biti što je moguće niže pri istodobnoj primjeni s ciklosporinom.

Lescol XL (80 mg fluvastatin tablete s produljenim oslobađanjem) nije imao učinak na bioraspoloživost ciklosporina pri istodobnoj primjeni.

#### *Varfarin i drugi derivati kumarina*

U zdravih ispitanika uporaba fluvastatina i varfarina (u jednokratnoj dozi) nije štetno utjecala na razine varfarina u plazmi i protrombinsko vrijeme u odnosu na varfarin primijenjen u monoterapiji. Međutim, vrlo rijetko zabilježeni su izolirani slučajevi krvarenja i/ili povećanog protrombinskog vremena u bolesnika koji su primali fluvastatin istodobno s varfarinom ili drugim derivatima kumarina. Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena prilikom uvođenja terapije fluvastatinom, prestanka terapije ili promjene doze u bolesnika koji uzimaju i varfarin ili druge derivate kumarina.

#### *Rifampicin*

Primjena fluvastatina u zdravih dobrovoljaca, koji su prethodno primili rifampicin, rezultirala je smanjenjem bioraspoloživosti fluvastatina za oko 50%. Iako trenutno nema kliničkih dokaza da je djelotvornost fluvastatina u smanjenju razine lipida izmijenjena, za bolesnike koji su pod dugotrajnom terapijom rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze), može biti potrebno odgovarajuće prilagođavanje doze fluvastatina radi osiguranja zadovoljavajućeg smanjenja razine lipida.

#### *Oralni antidijetici*

U bolesnika koji primaju sulfonilureju (glibenklamid (gliburid), tolbutamid) za liječenje inzulinski neovisnog tipa šećerne bolesti (tip II) (NIDDM), dodavanje fluvastatina ne dovodi do klinički značajnih promjena u kontroli šećera u krvi. U bolesnika s NIDDM liječenih glibenklamidom (n=32), primjenom fluvastatina (40 mg dva puta na dan tijekom 14 dana) povećano je srednje  $C_{max}$  glibenklamida za 50%, AUC za 69% i  $t_{1/2}$  za 121%. Glibenklamid (5 do 20 mg dnevno) povećao je srednje  $C_{max}$  fluvastatina za 44% i AUC za 51%. U ovom ispitivanju nisu zabilježene promjene razina glukoze, inzulina i C-peptida. Međutim, bolesnike koji istodobno uzimaju glibenklamid (gliburid) i fluvastatin potrebno je nastaviti pratiti nakon što se doza fluvastatina poveća na 80 mg na dan.

#### *Sekvestranti žučne kiseline*

Fluvastatin se mora uzeti najmanje 4 sata nakon lijekova koji vežu žučnu kiselinu (npr. kolestiramin) kako bi se izbjegle značajne interakcije uslijed vezanja lijeka na žučnu kiselinu.

#### *Flukonazol*

Primjena fluvastatina na zdravim dobrovoljcima koji su prethodno liječeni flukonazolom (CYP 2C9 inhibitor) rezultirala je povećanjem izloženosti (AUC) i srednje vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) fluvastatina za oko 84%, odnosno 44%. Iako nije bilo klinički značajnih dokaza o promjeni sigurnosnog profila fluvastatina u bolesnika prethodno liječenih flukonazolom u razdoblju od 4 dana, potreban je oprez kad se fluvastatin primjenjuje istodobno s flukonazolom.

#### *Antagonisti histaminskih H2 receptora i inhibitori protonske pumpe*

Istodobna primjena fluvastatina s cimetidinom, ranitidinom ili omeprazolom dovodi do povećanja bioraspoloživosti fluvastatina, ali bez kliničkog značaja.

#### *Fenitoin*

Ukupne promjene u farmakokinetici fenitoina tijekom istodobne primjene fluvastatina relativno su male i nisu klinički značajne. Stoga je dovoljno rutinsko praćenje koncentracija fenitoina u plazmi tijekom istodobne primjene fluvastatina.

#### *Kardiovaskularni lijekovi*

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija tijekom istodobne primjene fluvastatina s propranololom, digoksinom, losartanom, klopidogrelom ili amlodipinom. Na osnovi farmakokinetičkih podataka, nije potrebno praćenje ili prilagodba doze tijekom istodobne primjene fluvastatina i tih lijekova.

#### *Itrakonazol i eritromicin*

Istodobna primjena fluvastatina s itrakonazolom i eritromicinom, potentnim inhibitorom citokroma P450 (CYP) 3A4, ima minimalan učinak na bioraspoloživost fluvastatina. S obzirom na minimalnu ulogu ovog enzima u metabolizmu fluvastatina, očekuje se da nije vjerojatno da će drugi inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, ciklosporin) utjecati na bioraspoloživost fluvastatina.

## *Fusidatna kiselina*

Rizik miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (neovisno radi li se o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ukoliko je potrebno liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu, liječenje lijekom Lescol XL treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Vidjeti i dio 4.4.**

### *Sok od grejpa*

Na temelju nepostojanja interakcije fluvastatina s drugim CYP3A4 supstratima, ne očekuje se da će fluvastatin imati interakciju sa sokom od grejpa.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Ako bolesnica zatrudni dok uzima lijek Lescol XL, liječenje je potrebno prekinuti.

### Trudnoća

Podaci o uporabi fluvastatina tijekom trudnoće su nedostadni.

Budući da inhibitori HMG-CoA reduktaze smanjuju sintezu kolesterola, a možda i drugih biološki aktivnih derivata kolesterola, moguće je oštećenje ploda kad se primjenjuje u trudnoći. Zbog toga je, Lescol XL kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Dojenje

Temeljeno na nekliničkim ispitivanjima, za očekivati je da se fluvastatin izlučuje u mlijeko u ljudi. Nedostatne su informacije o učinku fluvastatina na novorođenčad i dojenčad.

Lescol XL je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci na plodnost mužjaka ili ženki.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Najčešće prijavljene nuspojave su blagi gastrointestinalni simptomi, nesаница i glavobolja.

Nuspojave (Tablica 1) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši s najučestalijima. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u nizu prema padajućoj ozbiljnosti. K tome, za svaku nuspojavu navedena je odgovarajuća kategorija učestalosti, po sljedećem načelu (CIOMS III): vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1,000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10,000$  i  $< 1/1,000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ), nepoznato (ne može biti procijenjeno iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave**

| Organski sustav           | Učestalost | Nuspojave |
|---------------------------|------------|-----------|
| Poremećaji krvi i limfnog |            |           |

|   |                                      |   |
|---|--------------------------------------|---|
| <b>sustava</b>  | Vrlo rijetko                         | Trombocitopenija  |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                       | Rijetko<br>Vrlo rijetko              | Reakcije preosjetljivosti (osip, urtikarija)<br>Anafilaktička reakcija  |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                            | Često                                | Nesanica  |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                          | Često<br>Vrlo rijetko                | Glavobolja<br>Parestezija, disestezija, hipoestezija također moguća kao posljedica osnovnog hiperlipidemičnog poremećaja  |
|   | Nepoznato*                           | Miastenija gravis   |
| <b>Poremećaji oka</b>                                       | Nepoznato*                           | Okularna miastenija   |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                 | Vrlo rijetko                         | Vaskulitis  |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>      | Nepoznato*                           | Intersticijska bolest pluća   |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         | Često<br>Vrlo rijetko<br>Nepoznato*  | Mučnina, bolovi u abdomenu, dispepsija<br>Pankreatitis<br>Proljev   |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              | Vrlo rijetko                         | Hepatitis   |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    | Vrlo rijetko                         | Angioedem, edem lica i druge kožne reakcije (npr. ekcem, dermatitis, bulozni egzantem)  |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> | Rijetko<br>Vrlo rijetko<br>Nepoznato | Mialgija, slabost mišića, miopatija<br>Rabdomioliza, reakcije slične lupusu eritematodesu, miozitis<br>Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4) |
| <b>Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki</b>             | Nepoznato*                           | Eretilna disfunkcija  |
| <b>Pretrage</b>   | Često                                | Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišene transaminaze u krvi   |

\* Na temelju iskustva nakon stavljanja Lescola (fluvastatin) u promet, prikupljenog iz izvješća o pojedinačnim slučajevima i slučajeva iz literature. Budući da te reakcije dobrovoljno prijavljuje populacija nepoznate veličine, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost, koja se stoga određuje kao nepoznato.

Prilikom liječenja statinima opisane su sljedeće nuspojave:

- poremećaj spavanja, uključujući nesanicu i noćne more
- gubitak pamćenja
- seksualna disfunkcija
- depresija
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o postojanju ili nepostojanju čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, anamneza hipertenzije)
- tendinopatija, ponekad s rupturom tetive kao komplikacijom.



## Pedijatrijska populacija

### Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Sigurnosni profil fluvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom procjenjivan u 114 bolesnika u dobi od 9-17 godina tijekom 2 otvorena klinička ispitivanja bez kontrolne skupine bio je sličan onome zapaženom u odraslih. Tijekom kliničkih ispitivanja nije bio primijećen utjecaj na rast i spolno sazrijevanje. Ipak, bila je mala vjerojatnost da ova ispitivanja otkriju neki utjecaj terapije u ovom području.

### Laboratorijski nalazi

Biokemijski poremećaji jetrene funkcije povezani su s inhibitorima HMG-CoA reduktaze i drugim lijekovima za snižavanje lipida. Na temelju objedinjenih analiza kontroliranih kliničkih ispitivanja, potvrđene povišene vrijednosti alanin transaminaza ili aspartat aminotransferaza, više od 3 puta više od gornje granice normalnog raspona, javile su se u 0,2% bolesnika koji su uzimali fluvastatin kapsule 20 mg/dan, 1,5% do 1,8% kod fluvastatin kapsula od 40 mg/dan, 1,9% bolesnika kod Lescol XL tableta s produljenim oslobađanjem 80 mg/dan i u 2,7% do 4,9% u bolesnika koji su uzimali fluvastatin kapsule od 40 mg dva puta na dan. Većina bolesnika s navedenim biokemijskim odstupanjima je bila asimptomatska. Izrazito povišene vrijednosti kreatin kinaze, više od 5 puta od gornje granice normalnog raspona, javile su se kod vrlo malog broja bolesnika (0,3 do 1,0%).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka. navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Postoje ograničena iskustva kod predoziranja fluvastatinom. Ne postoji specifično liječenje kod predoziranja Lescolom XL. Kod predoziranja, bolesnike je potrebno liječiti simptomatski te primijeniti odgovarajuće suportivne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i razine kreatin kinaze.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: inhibitor reduktaze HMG-CoA, ATK oznaka: C10A A04

Fluvastatin, potpuno sintetski lijek za snižavanje razine kolesterola, kompetitivni je inhibitor HMG-CoA reduktaze, koja je odgovorna za pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, prekursor sterola, uključujući i kolesterol. Glavni učinak fluvastatina odvija se u jetri i uglavnom je racemat dva eritro enantiomera, od kojih je jedan farmakološki aktivan. Inhibicijom biosinteze kolesterola smanjuje se sadržaj kolesterola u stanicama jetre, što potiče sintezu receptora za lipoproteine niske gustoće (LDL), čime se povećava ulazak LDL čestica u jetrene stanice. Konačni ishod ovih mehanizama je smanjenje koncentracije kolesterola u plazmi.

Lescol XL snižava ukupni kolesterol, LDL-C, Apo B i trigliceride, a povećava HDL-C u bolesnika s hiperkolesterolemijom i mješovitom dislipidemijom.

U 12 placebo kontroliranih ispitivanja u bolesnika s hiperlipoproteinemijom tipa IIa ili IIb, Lescol (fluvastatin kapsule) je primjenjivan u monoterapiji u 1621 bolesnika u dnevnoj dozi od 20 mg, 40 mg i 80 mg (40 mg dva puta na dan) u razdoblju od najmanje 6 tjedana. U analizi koja je trajala 24 tjedna,

dnevne doze od 20 mg, 40 mg i 80 mg smanjile su, ovisno o dozi, ukupni kolesterol, LDL-C, Apo B i trigliceride, a povećale HDL kolesterol (vidjeti Tablicu 2).

Lescol XL (fluvastatin 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem) je primjenjivan u više od 800 bolesnika u tri pivotalna ispitivanja, odnosno aktivnom liječenju u trajanju od 24 tjedna i uspoređivan s Lescolom (fluvastatin kapsule) 40 mg primijenjenim jedanput ili dva puta na dan. Primjenom jednokratne dnevne doze od 80 mg, Lescol XL značajno smanjuje ukupni kolesterol, LDL-C, trigliceridi (TG) i Apo B (vidjeti Tablicu 2).

Dobar terapijski odgovor uspostavlja se unutar dva, a maksimalan terapijski odgovor unutar četiri tjedna. Nakon četiri tjedna terapije, medijan smanjenja LDL-C bio je 38% a nakon 24 tjedna (završna točka - ishod) medijan smanjenja LDL-C bio je 35%. Zamijećen je i značajan porast HDL-C.

**Tablica 2 Medijan promjene u postocima u parametrima lipida nakon 24 tjedna u odnosu na početne vrijednosti Ispitivanja uz kontrolu placebom (fluvastatin 20 mg i 40 mg kapsule) i aktivna kontrolirana ispitivanja (Lescol XL)**

| Doza   | Ukupni kolesterol |     | TG  |     | LDL kolesterol |     | Apo B |     | HDL kolesterol |     |
|--|-------------------|-----|-----|-----|----------------|-----|-------|-----|----------------|-----|
|  | N                 | % Δ | N   | % Δ | N              | % Δ | N     | % Δ | N              | % Δ |
| <b>Svi bolesnici</b>                                   |                   |     |     |     |                |     |       |     |                |     |
| fluvastatin kapsule 20 mg <sup>1</sup>                 | 747               | -17 | 747 | -12 | 747            | -22 | 114   | -19 | 747            | +3  |
| fluvastatin kapsule 40 mg <sup>1</sup>                 | 748               | -19 | 748 | -14 | 748            | -25 | 125   | -18 | 748            | +4  |
| fluvastatin kapsule 40 mg dva puta na dan <sup>1</sup> | 257               | -27 | 257 | -18 | 257            | -36 | 232   | -28 | 257            | +6  |
| Lescol XL 80 mg <sup>2</sup>                           | 750               | -25 | 750 | -19 | 748            | -35 | 745   | -27 | 750            | +7  |
| <b>Početne vrijednosti TG ≥ 200 mg/dl</b>              |                   |     |     |     |                |     |       |     |                |     |
| fluvastatin kapsule 20 mg <sup>1</sup>                 | 148               | -16 | 148 | -17 | 148            | -22 | 23    | -19 | 148            | +6  |
| fluvastatin kapsule 40 mg <sup>1</sup>                 | 179               | -18 | 179 | -20 | 179            | -24 | 47    | -18 | 179            | +7  |
| fluvastatin kapsule 40 mg dva puta na dan <sup>1</sup> | 76                | -27 | 76  | -23 | 76             | -35 | 69    | -28 | 76             | +9  |
| Lescol XL 80 mg <sup>2</sup>                           | 239               | -25 | 239 | -25 | 237            | -33 | 235   | -27 | 239            | +11 |

<sup>1</sup> podaci za fluvastatin 20 mg i 40 mg kapsule iz 12 placebom kontroliranih ispitivanja

<sup>2</sup> podaci za Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem iz tri kontrolirana ispitivanja u trajanju od 24 tjedna

U kliničkoj studiji Lipoproteinske i koronarne ateroskleroze (engl. *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*, LCAS), učinak fluvastatina na koronarnu aterosklerozu procijenjen je kvantitativnom koronarnom angiografijom u muških i ženskih bolesnika (starosti od 35 do 75 godina) s bolešću koronarnih arterija i početnim razinama LDL-C od 3,0 do 4,9 mmol/L (115 do 190 mg/dL). U tom randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, 429 bolesnika primalo je fluvastatin od 40 mg/dan ili placebo. Kvantitativni koronarni angiogrami analizirani su na početku te nakon 2,5 godine liječenja, a analiza je bila moguća u 340 od 429 bolesnika. Liječenje fluvastatinom usporilo je progresiju koronarnih aterosklerotičnih lezija za 0,072 mm (intervali pouzdanosti od 95% za terapijsku razliku od -0,1222 do -0,022 mm) tijekom 2,5 godine mjereno

promjenom u minimalnom promjeru lumena (fluvastatin  $-0,028$  mm vs placebo  $-0,100$  mm). Nije dokazana izravna korelacija između angiografskih nalaza i rizika od štetnih kardiovaskularnih događaja.

U Lescol Intervention Prevention Study (LIPS), učinak fluvastatina na velike srčane štetne događaje (MACE – engl. *major adverse cardiac events*, npr. kardialna smrt, nefatalni infarkt miokarda i koronarna revaskularizacija) bio je određivan u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću, koji su imali uspješnu prvu perkutanu koronarnu intervenciju. Ispitivanje je uključivalo muške i ženske bolesnike (18-80 godina starosti) s početnim razinama ukupnog kolesterola u rasponu od 3,5 do 7,0 mmol/L (135 do 270 mg/dL).

U tom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju fluvastatin ( $n=844$ ), primjenjivan u dozi od 80 mg dnevno tijekom 4 godine, značajno je smanjio rizik od prvih MACE za 22% ( $p=0,013$ ) u odnosu na placebo ( $n=833$ ).

Primarni ishod MACE zabilježen je u 21,4% bolesnika liječenih fluvastatinom u odnosu na 26,7% bolesnika koji su primali placebo (razlika apsolutnog rizika: 5,2%; 95% interval pouzdanosti: 1,1 do 9,3). Ti korisni učinci bili su posebno značajni u bolesnika koji su imali šećernu bolest te u onih s višezilnom bolešću.

### Pedijatrijska populacija

#### Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Sigurnost i djelotvornost Lescola (fluvastatin kapsule) i Lescola XL (fluvastatin tablete s produljenim oslobađanjem) u bolesne djece i adolescenata u dobi od 9 -16 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je procjenjivana u 2 otvorena klinička ispitivanja bez kontrolne skupine u trajanju od 2 godine. 114 bolesnika (66 dječaka i 48 djevojčica) je bilo liječeno fluvastatinom primjenjenim ili kao fluvastatin kapsule (20 mg/dan do 40 mg dvaput dnevno) ili kao Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem pri čemu se doza titrirala ovisno o LDL-C odgovoru.

U prvom je ispitivanju bilo uključeno 29 dječaka u predpubertetu u dobi od 9 – 12 godina koji su imali razinu LDL-C  $> 90$ -tog percentila za dob i jednog roditelja s primarnom hiperkolesterolemijom te ili preranu ishemičku bolest srca u obiteljskoj anamnezi ili ksantome tetive. Srednja početna vrijednost LDL-C je bila 226 mg/dL što je istovjetno kao 5,8 mmol/L (raspon: 137 - 354 mg/dL istovjetno rasponu 3,6 – 9,2 mmol/L). Svi bolesnici su započeli liječenje s fluvastatin kapsulama u dozi od 20 mg na dan uz prilagodbu doze svakih 6 tjedana na 40 mg na dan pa na 80 mg dnevno (40 mg dva puta na dan) do postizanja ciljnog LDL-C od 96,7 do 123,7 mg/dL (2,5 mmol/L do 3,2 mmol/L).

U drugo ispitivanje je bilo uključeno 85 muških i ženskih bolesnika u dobi od 10 do 16 godina starosti koji su imali LDL-C  $\geq 190$  mg/dL (istovjetno kao 4,9 mmol/L) ili LDL-C  $\geq 160$  mg/dL (istovjetno kao 4,1 mmol/L) te jedan ili više čimbenika rizika za koronarnu srčanu bolest, ili LDL-C  $\geq 160$  mg/dL (istovjetno kao 4,1 mmol/L) i dokazano oštećenje LDL-receptora. Srednja početna vrijednost LDL-C je bila 225 mg/dL istovjetno kao 5,8 mmol/L (raspon: 148 - 343 mg/dL istovjetno kao 3,8 – 8,9 mmol/L). Svi bolesnici su započeli liječenje s fluvastatin kapsulama u dozi od 20 mg na dan uz prilagodbu doze svakih 6 tjedana na 40 mg na dan pa na 80 mg dnevno (Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem) do postizanja ciljnog LDL-C od  $\leq 130$  mg/dL (3,4 mmol/L). 70 bolesnika je bilo u pubertetu ili dobi nakon puberteta ( $n=69$  analizirana djelotvornost lijeka).

U prvom ispitivanju (dječaci prije puberteta), dnevne doze Lescola od 20 do 80 mg su snizile razine ukupnog -C u plazmi za 21% i LDL-C za 27%. Srednja vrijednost postignutog LDL-C je bila 161 mg/dL što je istovjetno kao 4,2 mmol/L (raspon: 74 – 336 mg/dL istovjetno kao 1,9 – 8,7 mmol/L). U drugom ispitivanju (u djevojčica i dječaka u pubertetu i nakon puberteta), dnevne doze Lescola od 20 do 80 mg su snizile razine ukupnog -C u plazmi za 22% i LDL-C za 28%. Srednja postignuta vrijednost LDL-C je bila 159 mg/dL što je istovjetno kao 4,1 mmol/L (raspon: 90 – 295 mg/dL istovjetno kao 2,3 – 7,6 mmol/L).

U većine bolesnika u oba ispitivanja (83% u prvom i 89% u drugom ispitivanju) doza je bila titrirana do najviše dnevne doze od 80 mg. Kao ishod ispitivanja, 26 do 30% bolesnika u oba ispitivanja je postiglo ciljnu vrijednost LDL-C od < 130 mg/dL (3,4 mmol/L).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Fluvastatin se brzo i potpuno apsorbira (98%) kod oralne primjene u dobrovoljaca na tašte. Nakon oralne primjene Lescola XL (fluvastatin tablete s produljenim oslobađanjem) brzina apsorpcije fluvastatina je skoro 60% sporija, dok je srednja vrijednost ostatnog vremena fluvastatina povećana za otprilike 4 sata. Na puni želudac lijek se apsorbira sporije.

### Distribucija

Glavno djelovanje fluvastatina odvija se u jetri, koja je i glavni organ za njegov metabolizam. Apsolutna bioraspodivnost određena koncentracijom u krvi sistemskog krvotoka je 24%. Prividni volumen distribucije (VZ/f) za lijek je 330 L. Više od 98% lijeka u krvotoku vezano je na proteine plazme, a na to vezanje ne utječe koncentracija fluvastatina, ni varfarina, salicilatne kiseline ili glibutida.

### Biotransformacija

Fluvastatin se uglavnom metabolizira u jetri. Glavni sastojci u krvotoku su fluvastatin i farmakološki neaktivni metabolit N-desizopropil-propionska kiselina. Hidroksilirani metaboliti su farmakološki aktivni, ali ne ulaze u sistemsku cirkulaciju. Postoje višestruki, alternativni metabolički putevi preko citokroma P450 (CYP450) za biotransformaciju fluvastatina te je stoga metabolizam fluvastatina relativno neosjetljiv na inhibiciju CYP450.

Fluvastatin je inhibirao samo metabolizam spojeva koje metabolizira CYP2C9. Unatoč potencijalu koji stoga postoji za kompetitivnu interakciju između fluvastatina i spojeva koji su supstrati CYP2C9, poput diklofenaka, fenitoina, tolbutamida i varfarina, klinički podaci pokazuju da ova interakcija nije vjerojatna.

### Eliminacija

Nakon primjene 3H-fluvastatina u zdravih dobrovoljaca, oko 6% radioaktivnosti se izluči mokraćom, 93% stolicom, a manje od 2% ukupne izlučene radioaktivnosti otpada na fluvastatin. Klirens fluvastatina u plazmi (CL/f) čovjeka procijenjen je na  $1,8 \pm 0,8$  L/min. Koncentracije fluvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi pokazuje da nema dokaza o nakupljanju fluvastatina nakon primjene 80 mg dnevno. Nakon oralne primjene 40 mg Lescola, terminalno poluvrijeme za fluvastatin iznosi  $2,3 \pm 0,9$  sati.

### Svojstva u bolesnika

Koncentracije fluvastatina u plazmi ne mijenjaju se s obzirom na dob ili spol u općoj populaciji. Međutim bolji terapijski odgovor zabilježen je u žena i starijih bolesnika. Budući da se fluvastatin prvenstveno eliminira putem žući te da podliježe značajnom predsistemskom metabolizmu, postoji mogućnost akumulacije lijeka u bolesnika s insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Djeca i adolescenti s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u djece.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja, uključujući ispitivanja neškodljivosti, genotoksičnosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti nisu upućivale na neke druge rizike osim onih koji se očekuju na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja. U ispitivanjima toksičnosti zabilježene su razne promjene koje su karakteristične za inhibitore HMG-CoA reduktaze. Na osnovi kliničkih opservacija, preporučuju se kontrole jetrenih proba (vidjeti dio 4.4). Daljnja

toksičnost zabilježena u životinja ili nije bila relevantna za uporabu u ljudi ili je zabilježena pri izloženosti dozama koje su bile dovoljno više od maksimalnih humanih doza, što upućuje tek na manji značaj u kliničkoj uporabi. Unatoč teoretskim zapažanjima o ulozi kolesterola u razvoju embrija, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na embriotoksični ili teratogeni potencijal fluvastatina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### **Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem:**

##### Jezgra:

celuloza, mikrokristalična  
hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
kalijev hidrogenkarbonat  
povidon  
magnezijev stearat

##### Ovojnica:

hipromeloza  
makrogol 8000  
željezov oksid, žuti (E172)  
titanijev dioksid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem pakirane u HDPE bočice i Al/Al blister:  
3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

#### Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Lescol XL 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

HDPE bočice

Veličina pakiranja: 28, 30, 50, 98 i 100 (2x50 ili 1x100) tableta s produljenim oslobađanjem  
Bolnička veličina pakiranja: 300 (15x20) i 600 (30x20) tableta s produljenim oslobađanjem

Al/Al blister (sa 7 ili 14 tableta s produljenim oslobađanjem):

Veličina pakiranja: 7, 14, 28 (4x7 ili 2x14), 28 (perforirani blister djeljivi na jedinične doze), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 i 98 (14x7 ili 7x14) tableta s produljenim oslobađanjem  
Bolnička veličina pakiranja: 28, 56, 98 i 490 (jednodozni blister) tableta s produljenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ETHYX PHARMACEUTICALS  
19 Rue Duquesne  
69006 Lyon  
Francuska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lescol XL 80 mg tablete: HR-H-337032317

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17.10.2014.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 08.02.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23.01.2024.