

**LESCOL<sup>®</sup> XL**  
fluvastatina

### **APRESENTAÇÃO**

Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg - embalagens com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

### **VIA ORAL**

### **USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 9 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de liberação prolongada de Lescol<sup>®</sup> XL contém 84,24 mg de fluvastatina sódica equivalente a 80 mg de fluvastatina ácido livre.

Excipientes: estearato de magnésio, celulose microcristalina, hipromelose, hiprolose, hidrogenocarbonato de potássio, povidona e pré-mistura para revestimento amarelo.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

##### **Dislipidemia**

- Adultos

Lescol<sup>®</sup> XL é indicado como adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de colesterol total (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (apo-B), triglicérides (TG) e para o aumento do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), em pacientes adultos com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (Tipos IIa e IIb de Fredrickson).

- Pacientes pediátricos

Lescol<sup>®</sup> XL é indicado como adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de total-C, LDL-C, apo B, TG e para o aumento do HDL-C, em crianças e adolescentes de 9 anos ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

##### **Outras indicações**

Lescol<sup>®</sup> XL é indicado para diminuir a progressão da aterosclerose coronária em pacientes adultos com hipercolesterolemia primária, incluindo sua forma moderada, e com doença cardíaca coronariana.

Lescol<sup>®</sup> XL também é indicado para a prevenção secundária dos eventos cardíacos maiores (morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e revascularização coronária) em pacientes adultos com doença cardíaca coronariana após intervenção coronária percutânea.

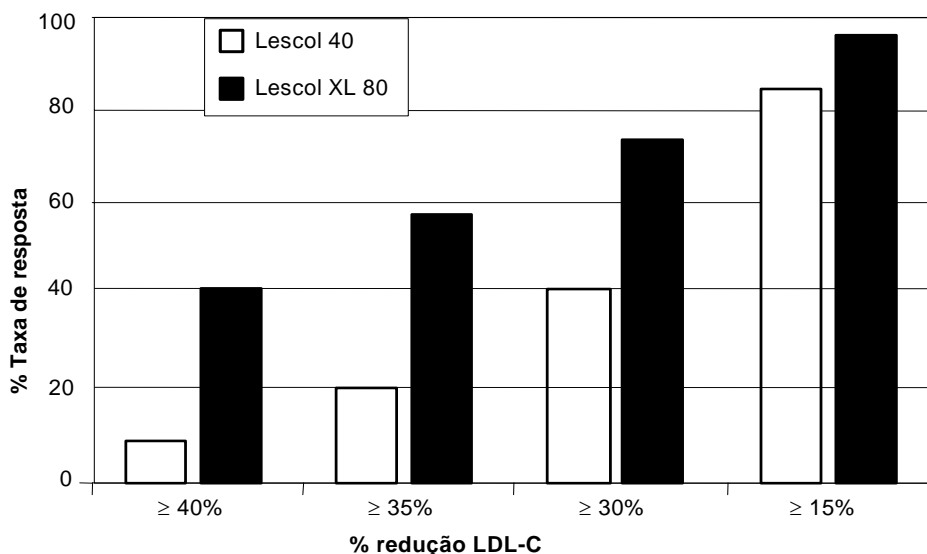
#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Estudos clínicos**

Em três estudos multicêntricos, duplo-cegos, ativo-controlados, em cerca de 1.700 pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg foi comparado a Lescol<sup>®</sup> 40 mg administrado na hora de dormir ou duas vezes ao dia, por mais de 24 semanas de tratamento.

As taxas de respostas no tempo em que a resposta terapêutica máxima é atingida são ilustradas na Figura 1 para doses de Lescol<sup>®</sup> 40 mg (média da redução de LDL-C de 26%) e doses de Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg (média da redução de LDL-C de 36%).

**Figura 1 - Taxa de resposta por faixa de percentual de redução de LDL-C na semana 4.**  
(Resultados são agrupados a partir de 3 doses mais elevadas nos estudos comparativos).



Nestes estudos, Lescol<sup>®</sup>/Lescol<sup>®</sup> XL reduziu significativamente o total-C, LDL-C, apo-B e TG, e aumentou o HDL-C após 24 semanas de tratamento de dose prescrita (vide Tabela 1).

**Tabela 1- Porcentagem média de mudança em relação ao basal após 24 semanas (todos pacientes).**

Dose	Total-C	LDL-C	HDL-C	HDL-C (basal ≤ 35 mg/dL)	Apo-B	TG*
Lescol <sup>®</sup> 40	-17%	-25%	+6%	+10%	-18%	-12%
Lescol <sup>®</sup> XL 80	-23%	-34%	+9%	+14%	-26%	-19%

\*porcentagem média de mudança

Dos 857 pacientes randomizados para Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg, 271 com dislipidemia primária mista (Fredrickson Tipo IIb) definida por nível plasmático basal de triglicérides ≥ 200 mg/dL tiveram uma redução mediana no triglicérides de 25%. Nestes pacientes, Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg produziu um aumento significativo no HDL-C de 13%. Este efeito foi ainda mais pronunciado naqueles pacientes com níveis basais de HDL-C muito baixos (por ex.: < 35 mg/dL), que tiveram um aumento médio no HDL-C de 16%. Também foi atingido um decréscimo significativo no total-C, LDL-C e apo-B (vide Tabela 2). Nestes estudos, foram excluídos pacientes com triglicérides > 400 mg/dL.

**Tabela 2 - Porcentagem média de mudança em relação ao basal após 24 semanas (Dislipidemia primária mista).**

Dose	Total-C	LDL-C	HDL-C	Apo-B	TG*
Lescol <sup>®</sup> 40	-17%	-23%	+7%	-17%	-18%
Lescol <sup>®</sup> XL 80	-24%	-33%	+13%	-24%	-25%

\*porcentagem média de mudança

No Estudo de Aterosclerose Coronariana e Lipoproteína (LCAS), o efeito da fluvastatina na aterosclerose coronariana foi avaliado pela angiografia coronariana quantitativa em pacientes: homens e mulheres (35-75 anos) com doença arterial coronariana e hipercolesterolemia leve a moderada (LDL-C basal 115-190 mg/dL). Neste estudo clínico controlado, randomizado, duplo-cego, 429 pacientes foram tratados com fluvastatina 40 mg/dia ou placebo. Os angiogramas coronarianos quantitativos foram avaliados no estado basal e após 2,5 anos de tratamento.

O tratamento com fluvastatina retardou a progressão das lesões ateroscleróticas coronarianas em 0,07 mm (intervalo de confiança de 95% para diferença entre os tratamentos de -0,1222 a -0,022 mm) após 2,5 anos, conforme medido pela alteração no diâmetro mínimo do lúmen (fluvastatina -0,028 mm vs. placebo -0,100 mm).

No Estudo de Prevenção com Intervenção de Lescol<sup>®</sup> (LIPS), o efeito da fluvastatina nos eventos cardíacos maiores (ECM) foi avaliado em pacientes: homens e mulheres (18 a 80 anos) com doença coronariana cardíaca e uma ampla variação dos níveis de colesterol (estado basal CT: 3,5-7,0 mmol/L). Neste estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, administrou-se a fluvastatina (N = 844) 80 mg por dia por mais de 4 anos. O risco do primeiro evento cardíaco maior foi significativamente reduzido em 22% (p = 0,013) quando comparado ao placebo (N = 833). Estes efeitos benéficos foram particularmente notáveis em pacientes diabéticos e em pacientes com doenças multivasculares. A terapia com fluvastatina reduziu o risco de morte cardíaca e/ou infarto do miocárdio em 31% (p = 0,065).

**Pacientes pediátricos**

Em dois estudos abertos de dose titulada (ZA01 e 2301), a eficácia e a segurança da fluvastatina 20 a 80 mg foram investigadas durante um período de 2 anos para cada estudo, em um total de 113 crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Os estudos incluíram pacientes de 9 anos ou mais com um diagnóstico estabelecido de hipercolesterolemia familiar heterozigótica definido por:

- Níveis de LDL-C  $\geq$  190 mg/dL (4,9 mmol/L);
- Ou níveis de LDL-C  $\geq$  160 mg/dL (4,1 mmol/L) e um ou mais fatores de risco [histórico familiar de doenças cardíacas coronarianas prematuras (CHD), fumo, hipertensão, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C)  $<$  35 mg/dL confirmado, diabetes mellitus];
- Ou defeito comprovado no ácido desoxirribonucleico (DNA) do receptor de LDL-C e níveis de LDL-C  $>$  160 mg/dL (4,1 mmol/L) e níveis plasmáticos de triglicérides  $\leq$  600 mg/dL.

Os principais critérios de exclusão foram pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica; formas secundárias de dislipoproteinemia; níveis plasmáticos de triglicérides  $>$  600 mg/dL; ALT (TGP), AST (TGO) ou níveis de creatinina  $>$  1,5 x LSN; CK plasmática ou TSH plasmático  $>$  2 x LSN; IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>.

A dose inicial de fluvastatina foi 20 mg para a primeira semana e titulada (em um intervalo de 6 semanas) para 40 mg e então para 80 mg (duas vezes cápsulas de 40 mg ou comprimidos de liberação prolongada de 80 mg) se os níveis de LDL-C fossem  $>$  3,2 mmol/L ou 3,4 mmol/L respectivamente.

A fluvastatina reduziu significativamente os níveis plasmáticos de total-C, LDL-C, TG, apo-B e aumentou HDL-C durante 2 anos de manutenção (vide Tabela 3).

**Tabela 3 - Efeito da fluvastatina na redução de lípides em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.**

Estudo ZA01 (pré-púbere)	Estado basal (mmol/L) N = 29	24 meses (mmol/L) N = 27	% média de variação em relação ao estado basal (95% IC) N = 27
Colesterol-LDL [média (DP)]	5,8 (1,4)	4,2 (1,5)	-27,0% (-34,7%, -19,4%)
Colesterol total [média (DP)]	7,7 (1,4)	5,9 (1,5)	-21,1% (-26,8%, -15,4%)
Colesterol-HDL [média (DP)]	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)	1,3% (-8,0%, 10,7%)
Triglicérides [mediana (faixa)]	0,8(0,4-2,5)	0,7(0,4-2,8)	-7,0% (-22,1%, 8,0%)

Estudo 2301 (pré-púbere, puberal e pós-púbere)	Estado basal (mmol/L) N = 84	24 meses (mmol/L) N = 84	% média de variação em relação ao estado basal (95% IC) N = 84
Colesterol-LDL [média (DP)]	6,0 (1,27)	4,1 (1,14)	-30,5% (-34,8%, -26,2%)
Colesterol total [média (DP)]	7,7 (1,33)	5,8 (1,16)	-23,6% (-27,2%, -19,9%)
Colesterol-HDL [média (DP)]	1,2 (0,23)	1,3 (0,23)	5,0% (1,6%, 8,5%)
Triglicérides [mediana (faixa)]	0,93(0,5-3,0)	0,84(0,4-2,4)	-5,2% (-13,2%, 2,7%)

Em ambos os estudos, todos os pacientes continuaram com seus crescimentos e maturação sexual normais. A fluvastatina não foi investigada em crianças abaixo de 9 anos.

Estes estudos não permitiram a extrapolação dos desfechos cardiovasculares com o início precoce da terapia com estatinas em crianças.

**Referências bibliográficas**

1. A 28-week, double-blind and observer-blind to lipid values, randomized, parallel-group, multicenter, active-controlled study to assess the efficacy and safety of fluvastatin 80 mg slow release formulation administered at bedtime compared to fluvastatin (Lescol) 40 mg immediate release formulation administered at bedtime or twice daily in

patients with primary hypercholesterolemia. Novartis Pharma AG, Basel, 10-Sep-99 [Study No. F302-E-00]. IRD – Lescol XL 80 Part IV A Volume 11, p. 001.

2. A 28-week, double-blind, and observer-blind to lipid values, active-controlled randomized, parallel-group, multicenter study to assess the safety and efficacy of fluvastatin 80 mg slow release form administered once daily at bedtime in patients with primary hypercholesterolemia compared to Lescol 40 mg. NPC, East Hanover, 30-Jul-99 [Study F351-E-00]. IRD – Lescol XL 80 Part IV A Volume 12, p. 001.

3. A 28-week, double-blind and observer-blind to lipid values, randomized, parallel-group, multicenter, positive controlled study to assess the efficacy and safety of fluvastatin 80 mg slow release formulation compared to fluvastatin (Lescol) 40 mg immediate release formulation (both administered at bedtime), and to fluvastatin (Lescol) 40 mg administered twice daily (BID) in patients with primary hypercholesterolemia. NPC, East Hanover, 30-Jul-99 [Study No. F353-E-00]. IRD – Lescol XL 80 Part IV A Volume 13, p. 001.

4. Lescol XL (fluvastatin slow release form) XUO 320 prolonged release tablets, 80 mg. Clinical Data Summary. 24-Nov-99. IRD – Lescol XL 80 Part IC.

5. Lescol XL (fluvastatin slow release form) XUO 320 prolonged release tablets, 80 mg. Expert Report on clinical documentation. 02-Nov-99. IRD – Lescol XL 80 Part IC.

6. Gotto AM. ER on clinical documentation. Indication: Coronary atherosclerosis in primary hypercholesterolemia 18-Dec-96 [Doc. # 162752.01 link 701-411].

7. Clinical Expert Report on secondary prevention of major adverse cardiac events. Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey. 11 Jul 02. IRD – LIPS.

8. International, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study of the long term effects of fluvastatin (Lescol) on major adverse cardiac events in patients with coronary heart disease after successful first TransCatheter Therapy (TCT); Clinical Study Report LES-EUR-01; Novartis Pharma AG. Basle, Switzerland. 31 May 02. IRD – LIPS.

9. Clinical Overview on Fluvastatin pediatric indication in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug. 05.

10. Clinical Study Report on a prospective dose titration study of the efficacy and safety of Lescol® (Fluvastatin) in the treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Aug. 05.

11. Clinical Study Report on an open label, phase III, dose titration, multicenter study to assess the efficacy and safety of fluvastatin capsules and fluvastatin extended release (XL) tablets (20, 40 and 80 mg) given orally at bedtime for 114 weeks in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 25 Jul 05.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Grupo farmacoterapêutico:** inibidores da HMG-CoA redutase (**Código ATC:** C10A A04).

#### **Farmacodinâmica**

A fluvastatina, agente redutor de colesterol totalmente sintético, é inibidora competitiva da HMG-CoA redutase, a qual é responsável pela conversão da HMG-CoA em mevalonato, um precursor de esteróis, inclusive do colesterol. A fluvastatina exerce seu efeito principal no fígado e é essencialmente um composto racêmico de dois eritro-enantiômeros, sendo que um deles exerce a atividade farmacológica. A inibição da biossíntese do colesterol reduz o colesterol nas células hepáticas, o que estimula a síntese dos receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, portanto, aumenta a captação das partículas de LDL. O resultado definitivo desses mecanismos é a redução da concentração plasmática de colesterol.

Lescol® XL reduz o colesterol total (total-C), o colesterol LDL (LDL-C), a apolipoproteína B (apo-B) e os triglicérides (TG); e aumenta o colesterol HDL (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é bem estabelecida dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é atingida dentro de 4 semanas desde o início do tratamento e mantida durante o tratamento crônico.

## **Farmacocinética**

### **• Absorção**

A fluvastatina é absorvida rápida e completamente (98%) após administração oral de uma solução em voluntários em jejum. Após a administração oral de Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg, e em comparação com as cápsulas, a taxa de absorção da fluvastatina é quase 60% mais lenta, enquanto o tempo médio da permanência da fluvastatina é aumentado em aproximadamente 4 horas. Em indivíduos alimentados, o fármaco é absorvido em velocidade reduzida.

### **• Distribuição**

A fluvastatina exerce seu principal efeito no fígado, que é também o órgão principal para o seu metabolismo. A biodisponibilidade absoluta calculada a partir das concentrações sanguíneas sistêmicas é de 24%. O volume de distribuição aparente ( $V_z/f$ ) para o fármaco é de 330 litros. Mais de 98% do fármaco circulante está ligado a proteínas plasmáticas e essa ligação não é afetada pela concentração de fluvastatina nem pela varfarina, ácido salicílico ou glibenclâmida.

### **• Metabolismo**

A fluvastatina é principalmente metabolizada no fígado. Os principais componentes circulantes no sangue são a fluvastatina e o metabólito farmacologicamente inativo ácido N-desisopropil-propiónico. Os metabólitos hidroxilados têm atividade farmacológica, mas não apresentam circulação sistêmica. As vias do metabolismo hepático da fluvastatina em humanos têm sido completamente elucidadas. Existem várias vias alternativas à via do citocromo P450 (CYP450) para biotransformação da fluvastatina e dessa forma o metabolismo da fluvastatina é relativamente insensível à inibição do CYP450, a principal causa das interações medicamentosas.

Vários estudos in vitro detalhados reportaram o potencial inibitório da fluvastatina nas isoenzimas CYP comuns. A fluvastatina inibiu apenas o metabolismo de compostos que são metabolizados pelo CYP2C9. Apesar do potencial que existe para interação competitiva entre fluvastatina e compostos que são substratos do CYP2C9, como diclofenaco, fenitoína, tolbutamida e varfarina, os dados clínicos indicaram que este evento é improvável.

### **• Eliminação**

Após administração da fluvastatina- $H^3$  em voluntários saudáveis, a excreção da radioatividade é de cerca de 6% na urina e 93% nas fezes e a fluvastatina responde por menos de 2% da radioatividade total excretada. O “clearance” (depuração plasmática) (CL/f) da fluvastatina no homem é calculado como sendo de  $1,8 \pm 0,8$  L/min. Concentrações plasmáticas em “steady-state” (estado de equilíbrio) não indicam acúmulo de fluvastatina após administração de 80 mg diariamente. Após a administração oral de 40 mg de Lescol<sup>®</sup>, a meia-vida de distribuição terminal para a fluvastatina é de  $2,3 \pm 0,9$  horas.

Não foram observadas diferenças significativas na ASC (área sob a curva) quando a fluvastatina foi administrada com a refeição noturna ou 4 horas após a mesma.

## **Populações especiais**

### **• Idade e gênero**

As concentrações plasmáticas de fluvastatina não variam em função de idade ou sexo da população geral. Entretanto, foi observado um aumento da resposta ao tratamento nas mulheres e idosos.

### **• Insuficiência hepática**

Como a fluvastatina é eliminada principalmente pela via biliar e está sujeita a metabolismo pré-sistêmico significativo, existe potencial para o acúmulo do fármaco em pacientes com insuficiência hepática (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

### **• Insuficiência renal**

A fluvastatina é depurada pelo fígado, com menos de 6% da dose administrada excretada na urina. A farmacocinética da fluvastatina permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal leve a grave.

## **Dados de segurança pré-clínicos**

### **• Toxicidade aguda**

O valor aproximado de  $DL_{50}$  de fluvastatina, administrada por via oral, é maior que 2 g/kg em camundongos e maior que 0,7 g/kg em ratos.

### **• Toxicidade de dose repetida**

A segurança da fluvastatina foi extensivamente investigada em estudos de toxicidade em ratos, coelhos, cães, macacos, camundongos e hamsters. Identificou-se uma variedade de alterações que são comuns aos inibidores da HMG-CoA redutase, por exemplo: hiperplasia e hiperqueratose de estômago não glandular de roedores; catarata em cães; miopatia

em roedores; alterações hepáticas leves na maioria dos animais de laboratório, alterações na vesícula biliar em cães, macacos e hamsters, aumento de peso da tireoide em ratos; e degeneração testicular em hamsters. A fluvastatina não está relacionada a alterações degenerativas e vasculares do sistema nervoso central relatadas em cães que utilizaram outros membros desta classe de compostos.

- **Carcinogenicidade**

Um estudo de carcinogenicidade foi realizado em ratos, utilizando-se dosagens de 6, 9 e 18 mg/kg por dia (atingindo a dose de 24 mg/kg por dia após 1 ano) para estabelecer uma dose máxima precisa de tolerabilidade. Estes níveis de dosagens levaram a níveis de concentração plasmática de aproximadamente 9, 13 e 26 a 35 vezes a concentração plasmática média do fármaco em humanos após uma dose oral de 40 mg. Na dose de 24 mg/kg por dia observou-se uma baixa incidência de papiloma de células escamosas no antro gástrico e um carcinoma na mesma região. Além disso, relatou-se um aumento da incidência de adenomas e carcinomas das células foliculares da tireoide em ratos machos tratados com 18 a 24 mg/kg por dia.

Um estudo de carcinogenicidade conduzido em camundongos sob níveis de dosagem equivalentes a 0,3; 15 e 30 mg/kg por dia revelou, assim como no estudo em ratos, um aumento estatisticamente significativo dos papilomas das células escamosas do antro gástrico em machos e em fêmeas sob doses de 30 mg/kg por dia e, em fêmeas, sob doses de 15 mg/kg por dia.

Estas dosagens produziram níveis de concentração plasmática aproximadamente 0,2; 10 e 21 vezes a concentração plasmática média em humanos após uma dose oral de 40 mg.

O estudo de carcinogenicidade em camundongos foi repetido em doses orais de 50, 150 e 350 mg/kg/dia. Não houve evidência de aumento de neoplasia nessas doses.

As neoplasias do antro gástrico observadas em ratos e camundongos refletem uma hiperplasia crônica causada, pela exposição e contato direto da fluvastatina do que por um efeito genotóxico do fármaco. O aumento da incidência de neoplasias das células foliculares da tireoide em ratos machos sob tratamento com fluvastatina parece ser consistente com achados espécie-específicos com outros inibidores de HMG-CoA redutase. Contrariamente a estes outros inibidores, não há relatos de aumentos na incidência de adenomas ou carcinomas hepáticos relacionados ao tratamento.

- **Mutagenicidade**

Não se observou nenhuma evidência de mutagenicidade in vitro, com ou sem ativação do metabolismo hepático em ratos, nos seguintes estudos: testes mutagênicos microbianos usando cepas mutantes de *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli*; ensaio de transformação maligna em células de BALB/3T3; síntese não programada de DNA em hepatócitos primários de ratos; aberrações cromossômicas em células de hamsters chineses V79; células de hamsters chineses HGPRT V79. E também, não houve evidência de mutagenicidade in vivo tanto em testes de micronúcleos de ratos quanto de camundongos.

- **Toxicidade reprodutiva**

Em um estudo realizado em ratos com doses de 0,6; 2 e 6 mg/kg por dia, administradas em fêmeas e doses de 2; 10 e 20 mg/kg por dia, administradas em machos, a fluvastatina não apresentou reações adversas na fertilidade ou no desempenho da reprodução. Os estudos de teratologia em ratos (1, 12 e 36 mg/kg) e em coelhos (0,05; 1 e 10 mg/kg) revelaram toxicidade materna sob níveis de altas doses, mas não houve evidência de potencial teratogênico ou embriotóxico. Um estudo em ratas recebendo doses de 12 e 24 mg/kg por dia, durante o período final de gestação até o desmame dos filhotes, resultou em mortalidade materna no final da gravidez ou próximo a este período e no pós-parto, bem como em letalidade fetal e neonatal. Não ocorreram efeitos nas fêmeas grávidas ou nos fetos sob a baixa dosagem de 2 mg/kg por dia.

Um segundo estudo com doses de 2; 6; 12 e 24 mg/kg por dia, durante o término da gestação e o início da lactação, revelou efeitos similares aos causados por cardiotoxicidade, sob administração de doses de 6 mg/kg por dia ou acima deste valor. Em um terceiro estudo, as ratas grávidas receberam doses de 12 ou 24 mg/kg por dia, durante o final da gestação até o desmame dos filhotes, com ou sem a suplementação concomitante de ácido mevalônico, um derivado da HMG-CoA que é essencial para a biossíntese do colesterol. A administração concomitante do ácido mevalônico preveniu completamente a cardiotoxicidade e a mortalidade materna e neonatal. Portanto, a letalidade materna e neonatal observada com a fluvastatina reflete seu pronunciado efeito farmacológico durante a gravidez.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Lescol<sup>®</sup> XL é contraindicado:

- Em pacientes com hipersensibilidade conhecida à fluvastatina ou a qualquer um dos excipientes da fórmula;
- Em pacientes com doença hepática ativa, ou não esclarecida, com elevações persistentes das transaminases séricas;
- Durante a gravidez e amamentação (vide “Advertências e precauções”).

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez X.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Função hepática**

Casos pós-comercialização fatais e não fatais de insuficiência hepática foram reportados com algumas estatinas, incluindo Lescol<sup>®</sup> XL. Embora uma relação causal com o tratamento com Lescol<sup>®</sup> XL não tenha sido determinada, os pacientes devem ser aconselhados a relatar quaisquer potenciais sintomas ou sinais de insuficiência hepática (por exemplo, náusea, vômito, perda de apetite, icterícia, função cerebral prejudicada, hematomas ou sangramento com facilidade) e a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Como ocorre com outros redutores de colesterol, recomenda-se realizar testes da função hepática antes do início do tratamento, 12 semanas após o início do tratamento ou na elevação da dose e, a partir daí, periodicamente, em todos os pacientes. Se o aumento da aspartato-aminotransferase ou da alanina-aminotransferase exceder 3 vezes o limite superior do normal e persistir, a terapia deve ser interrompida. Em casos muito raros, observou-se hepatite possivelmente relacionada ao fármaco, que foi resolvida com a interrupção do tratamento.

Deve-se ter cuidado ao administrar Lescol<sup>®</sup> XL a pacientes com história de doença hepática ou de ingestão de grande quantidade de álcool.

### **Sistema musculoesquelético**

Miopatia foi raramente relatada, enquanto miosite e rabdomiólise foram relatadas muito raramente em pacientes que receberam fluvastatina. Em pacientes com mialgias difusas inexplicadas, hipersensibilidade muscular ou fraqueza muscular, e/ou elevação acentuada dos valores de creatinoquinase (CK), deve ser considerada a presença de miopatia, miosite ou rabdomiólise. Os pacientes devem ser alertados a reportar imediatamente ao médico casos inexplicados de dor muscular, hipersensibilidade muscular ou fraqueza muscular, particularmente se acompanhadas por indisposição ou febre.

### **Miopatia necrotizante autoimune (NAM)**

Houve relatos raros de miopatia necrotizante autoimune (NAM), uma miopatia autoimune, associada ao uso de estatina. A NAM é caracterizada por: fraqueza muscular proximal e creatina quinase sérica elevada, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhora com agentes imunossupressores.

### **Medida da creatinoquinase**

Não há evidências atuais para necessitar monitoração rotineira dos níveis de creatinoquinase total no plasma ou outras enzimas musculares em pacientes assintomáticos em uso de estatinas. Se a creatinoquinase tiver que ser medida, esta não deve ser feita após exercício vigoroso ou na presença de qualquer causa plausível de aumento da CK, pois isto pode dificultar a interpretação dos valores.

### **Antes do início do tratamento**

Assim como com todas as outras estatinas, os médicos devem prescrever fluvastatina com cautela em pacientes com fatores predisponentes para rabdomiólise e suas complicações. O nível de creatinoquinase deve ser medido antes do início do tratamento com fluvastatina nas seguintes situações:

- Insuficiência renal;
- Hipotireoidismo;
- Histórico pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários;
- Histórico prévio de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato;
- Abuso do álcool;
- Sepses;
- Hipotensão;
- Trauma;
- Cirurgia de grande porte;
- Distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos severos;
- Epilepsia não controlada;
- Em pacientes idosos (idade > 70 anos), a necessidade de tal medição deve ser considerada, dependendo da presença de outros fatores predisponentes para rabdomiólise.

Nessas situações, o risco do tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício e é recomendada a monitoração clínica. Se os níveis da CK estiverem significativamente elevados no estado basal (> 5x LSN), eles devem

ser medidos novamente após 5 a 7 dias para confirmar os resultados. Se os níveis da CK ainda estiverem significativamente elevados (> 5x LSN) na re-monitoração, o tratamento não deve ser iniciado.

#### **Durante o tratamento**

Se sintomas musculares como dor, fraqueza ou câimbras ocorrerem em pacientes recebendo fluvastatina, seus níveis da CK devem ser medidos. Se os níveis encontrados forem significativamente elevados (> 5x LSN), o tratamento deve ser interrompido.

Se os sintomas musculares forem severos e causarem desconforto diário, mesmo com níveis da CK com elevação  $\leq 5x$  LSN, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Se os sintomas forem resolvidos e os níveis da CK retornarem à normalidade, a reintrodução da fluvastatina ou outra estatina pode ser considerada à menor dose e sob monitoração atenta.

Relatou-se que o risco de miopatia é maior em pacientes que estejam recebendo medicamentos imunossupressores (inclusive a ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico ou eritromicina concomitantes a outros inibidores da HMG-CoA redutase. Entretanto, nos estudos clínicos de pacientes recebendo fluvastatina em combinação com ácido nicotínico, fibratos ou ciclosporina, não se observou miopatia. Após comercialização, casos isolados de miopatia foram relatados quando da administração concomitante de fluvastatina com ciclosporina e de fluvastatina com colchicina. Lescol<sup>®</sup> XL deve ser usado com cautela em pacientes que recebem esses medicamentos simultaneamente (vide “Interações medicamentosas”).

#### **Uso de estatinas e efeitos sobre o metabolismo da glicose**

Foram observados aumentos nos níveis da hemoglobina glicosilada (HbA1C) e/ou da glicose plasmática em jejum em pacientes tratados com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas). Também foi relatado desenvolvimento de diabetes mellitus em pacientes com fatores de risco para diabetes mellitus.

#### **Pacientes pediátricos**

Em pacientes menores de 18 anos, a eficácia e a segurança não foram estudadas por períodos de tratamento mais longos que dois anos.

A fluvastatina foi investigada apenas em crianças com 9 anos ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (vide “Características farmacológicas”).

#### **Hipercolesterolemia familiar homozigótica**

Não há dados disponíveis sobre o uso de fluvastatina em pacientes com uma rara condição conhecida como hipercolesterolemia familiar homozigótica.

#### **Mulheres com potencial para engravidar**

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos efetivos. Se a paciente engravidar durante o tratamento, Lescol<sup>®</sup> XL deve ser descontinuado.

#### **Gravidez**

Uma vez que os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a síntese do colesterol e, possivelmente, de outras substâncias biologicamente ativas derivadas do colesterol, eles podem causar dano fetal quando administrados a mulheres grávidas. Portanto, Lescol<sup>®</sup> XL é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

#### **Amamentação**

Lescol<sup>®</sup> XL é contraindicado a mulheres que estejam amamentando (vide “Contraindicações”).

#### **Fertilidade**

A fluvastatina não tem efeitos sobre a fertilidade em ratos (vide “Características farmacológicas”). Não há informação disponível relevante, em humanos.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas**

Não há dados sobre o efeito da fluvastatina na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Medicamento-alimento**

Não existem diferenças aparentes dos efeitos da fluvastatina na redução de lipídeos quando administrada com a refeição noturna ou 4 horas após a mesma. Baseado na ausência de interações de fluvastatina com outros substratos CYP3A4, não é esperado que a fluvastatina interaja com suco de toranja (grapefruit).



**Medicamento-medicamento****Efeito de outros fármacos sobre a fluvastatina**

- **Derivados do ácido fibríco (fibratos) e niacina (ácido nicotínico)**

A administração concomitante de fluvastatina com bezafibrato, genfibrozila, ciprofibrato ou niacina (ácido nicotínico) não tem efeito clinicamente relevante na biodisponibilidade da fluvastatina ou na de outros agentes redutores de lipídios. Entretanto, essas combinações devem ser utilizadas com cautela uma vez que foi observado o risco aumentado de miopatia em pacientes recebendo outros inibidores de HMG-CoA redutase concomitantemente com qualquer uma dessas moléculas (vide “Advertências e precauções”).

- **itraconazol e eritromicina**

A administração concomitante de fluvastatina com os inibidores potentes do citocromo P450 (CYP) 3A4, itraconazol e eritromicina, tem efeito mínimo na biodisponibilidade da fluvastatina. Uma vez que esta enzima tem um envolvimento mínimo no metabolismo da fluvastatina, espera-se que outros inibidores da CYP3A4 (por ex.: cetoconazol, ciclosporina) também não afetem a biodisponibilidade da fluvastatina.

- **fluconazol**

A administração de fluvastatina a voluntários sadios pré-tratados com fluconazol (inibidor da CYP2C9) resultou em um aumento da exposição e do pico de concentração da fluvastatina em cerca de 84% e 44%. Embora não tenha havido evidência clínica de que o perfil de segurança da fluvastatina tenha sido alterado nos pacientes pré-tratados com fluconazol por 4 dias, deve-se ter precaução quando da administração concomitante de fluvastatina com fluconazol.

- **ciclosporina**

Estudos em pacientes que foram submetidos a transplante renal indicaram que a biodisponibilidade da fluvastatina (acima de 40 mg/dia) não é elevada de maneira clinicamente relevante em pacientes sob tratamento com regimes estáveis de ciclosporina. Num estudo em que Lescol<sup>®</sup> XL (80 mg de fluvastatina) foi administrado a pacientes transplantados renais e tratados com um regime estável de ciclosporina mostrou que a exposição a fluvastatina (ASC) e a concentração máxima ( $C_{máx}$ ) foram aumentadas em 2 vezes quando comparadas aos dados históricos de voluntários sadios. Embora esse aumento nos níveis de fluvastatina não tenha sido clinicamente significativo, esta combinação deve ser utilizada com precaução (vide “Advertências e precauções”).

- **Sequestrantes dos ácidos biliares**

A fluvastatina deve ser administrada pelo menos 4 horas após a resina (por ex.: colestiramina) para evitar uma interação significativa causada pela ligação do fármaco com a resina.

- **rifampicina**

A administração de fluvastatina a voluntários sadios pré-tratados com rifampicina resultou em uma redução da biodisponibilidade da fluvastatina em cerca de 50%. Embora até o momento não haja evidência clínica de que a eficácia da fluvastatina na redução dos níveis lipídicos seja alterada, pode ser necessário um ajuste apropriado de dose de fluvastatina, em pacientes sob tratamento a longo prazo com rifampicina (por ex.: tratamento da tuberculose), a fim de garantir uma redução satisfatória nos níveis lipídicos.

- **Antagonistas do receptor H<sub>2</sub> da histamina e inibidores da bomba de prótons**

A administração concomitante de fluvastatina com cimetidina, ranitidina ou omeprazol, resulta no aumento da biodisponibilidade da fluvastatina, o que, entretanto, não apresenta relevância clínica. Como estudos adicionais de interação não foram realizados, espera-se que outros antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>/inibidores da bomba de prótons, sejam improváveis de afetar a biodisponibilidade da fluvastatina.

- **fenitoína**

O efeito mínimo da fenitoína na farmacocinética da fluvastatina indica que o ajuste de dose de fluvastatina não é necessário quando coadministrada com a fenitoína.

- **Agentes cardiovasculares**

Nenhuma interação farmacocinética clinicamente significativa ocorre quando a fluvastatina é concomitantemente administrada com propranolol, digoxina, losartana, clopidogrel ou anlodipino. Baseado nos dados farmacocinéticos, nenhum monitoramento ou ajuste de dose são requeridos quando a fluvastatina é concomitantemente administrada com estes agentes.

### **Efeito de fluvastatina sobre outros fármacos**

- **ciclosporina**

Lescol<sup>®</sup> XL (80 mg de fluvastatina) não apresenta efeitos na biodisponibilidade da ciclosporina quando coadministrados (vide “Efeitos de outros fármacos sobre a fluvastatina”).

- **colchicina**

Não há informações disponíveis sobre a interação farmacocinética entre a fluvastatina e a colchicina. Entretanto, miotoxicidade, incluindo dores e fraquezas musculares, e rabdomiólise têm sido reportadas isoladamente quando da coadministração com colchicina.

- **fenitoína**

A magnitude total das mudanças na farmacocinética da fenitoína durante a coadministração com fluvastatina é relativamente pequena e clinicamente não significativa. Portanto, o monitoramento de rotina dos níveis plasmáticos de fenitoína durante a coadministração com fluvastatina é suficiente.

- **varfarina e outros derivados cumarínicos**

Em voluntários sadios, o uso da fluvastatina e varfarina (dose única) não teve influência adversa nos níveis plasmáticos da varfarina e tempos de protrombina, comparado à varfarina isoladamente. Entretanto, incidências isoladas de episódios de sangramento e/ou aumento nos tempos de protrombina têm sido relatado muito raramente em pacientes recebendo fluvastatina concomitantemente com varfarina ou outros derivados cumarínicos. Recomenda-se que os tempos de protrombina sejam monitorados quando o tratamento com fluvastatina for iniciado, descontinuado, ou na ocorrência de mudança de dose, nos pacientes recebendo varfarina ou outros derivados cumarínicos.

- **Agentes antidiabéticos orais**

Para pacientes recebendo sulfonilureias orais (glibenclamida [gliburida], tolbutamida) para tratamento de diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo 2), a adição de fluvastatina não leva a mudanças clinicamente significantes no controle da glicemia.

Em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependente tratados com glibenclamida (N = 32), a administração de fluvastatina (40 mg duas vezes ao dia por 14 dias) aumentou a C<sub>máx</sub>, a ASC e a t<sub>1/2</sub> médias da glibenclamida por aproximadamente em 50%, 69% e 121%, respectivamente. A glibenclamida (5 a 20 mg diariamente) aumentou a C<sub>máx</sub> e ASC médias da fluvastatina em 44% e 51%, respectivamente. Nesse estudo não houve alterações nos níveis de glicose, insulina e peptídeo-C. Entretanto, pacientes em terapia concomitante de glibenclamida (gliburida) com fluvastatina devem continuar a ser monitorados apropriadamente quando as doses de fluvastatina forem aumentadas para 80 mg por dia.

- **clopidogrel**

Fluvastatina não afetou a atividade de agregação antiplaquetária do clopidogrel. Portanto, a fluvastatina e o clopidogrel podem ser coadministrados sem qualquer ajuste da dose.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspecto físico**

Lescol<sup>®</sup> XL: comprimido amarelo, redondo e ligeiramente biconvexo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Lescol<sup>®</sup> XL pode ser administrado em dose única a qualquer hora do dia com ou sem alimento. Lescol<sup>®</sup> XL deve ser engolido inteiro com um copo de água. O efeito máximo de diminuição dos lipídeos, com uma dose administrada do fármaco, é alcançado dentro de 4 semanas.

As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta do paciente e os ajustes de dose devem ser feitos com intervalos de 4 semanas ou mais. O efeito terapêutico de Lescol<sup>®</sup> XL é mantido com a administração prolongada.

**O limite máximo de administração é 80 mg/dia.**

### População alvo geral

#### Adultos

Antes de iniciar o tratamento com Lescol<sup>®</sup> XL, o paciente deve ser submetido a uma dieta padrão para reduzir o colesterol. A terapia dietética deve continuar durante o tratamento.

A dose recomendada é 80 mg (1 comprimido de Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg uma vez ao dia).

Em pacientes com doenças cardíacas após intervenção coronária percutânea, a dose apropriada é de 80 mg por dia.

Lescol<sup>®</sup> XL é eficaz em monoterapia. Existem dados que comprovam a eficácia e a segurança da fluvastatina em combinação com ácido nicotínico, colestiramina ou fibratos (vide “Interações medicamentosas”).

#### Populações especiais

- **Pacientes pediátricos**

Antes de iniciar o tratamento com Lescol<sup>®</sup> XL, o paciente deve ser submetido a uma dieta padrão para reduzir o colesterol por 6 meses. A terapia dietética deve continuar durante o tratamento.

A dose usual é 80 mg (1 comprimido de Lescol<sup>®</sup> XL 80 mg uma vez ao dia).

O uso da fluvastatina em combinação com ácido nicotínico, colestiramina ou fibratos em crianças e adolescentes não foi investigado.

- **Insuficiência renal**

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal (vide “Características farmacológicas”).

- **Insuficiência hepática**

Lescol<sup>®</sup> XL é contraindicado a pacientes com doença hepática ativa, ou não esclarecida, com elevações persistentes das transaminases séricas (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

- **Pacientes geriátricos**

Em estudos clínicos com Lescol<sup>®</sup> XL, eficácia e tolerabilidade foram demonstradas em ambos os grupos de pacientes, acima e abaixo de 65 anos. No grupo dos idosos (> 65 anos), a resposta ao tratamento foi acentuada e não houve nenhuma evidência de tolerabilidade reduzida. Desta forma, não há necessidade de ajuste de dose baseado na idade.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas (vide Tabela 4) estão listadas pelo sistema classe-órgão MedDRA. Dentro de cada sistema classe-órgão, as reações adversas estão dispostas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente, usando a seguinte convenção (CIOMS III), também é fornecida para cada reação adversa: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ).

As reações adversas mais comumente reportadas são sintomas gastrintestinais leves, insônia e cefaleia.

**Tabela 4 - Reações adversas ao medicamento**

<b>Distúrbios no sangue e no sistema linfático</b>	
Muito rara	Trombocitopenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Rara	Reações de hipersensibilidade (urticária, erupção cutânea - rash)
Muito rara	Reações anafiláticas
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comum	Insônia
<b>Distúrbios no sistema nervoso</b>	
Comum	Cefaleia
Muito rara	Parestesia, disestesia, hipoestesia, também conhecida por estar associada a distúrbios hiperlipidêmicos subjacentes
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Muito rara	Vasculites
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Comum	Náusea, dor abdominal, dispepsia
Muito rara	Pancreatite

<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Muito rara	Hepatite
<b>Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos</b>	
Muito rara	Angioedema, edema na face e outras reações na pele (por ex.: eczema, dermatite, exantema bolhoso)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Rara	Mialgia, fraqueza muscular, miopatia
Muito rara	Rabdomiólise, síndrome do lúpus, miosite
<b>Laboratoriais</b>	
Comum	Aumento da creatina fosfoquinase (CK) no sangue, aumento das transaminases no sangue

**Outras reações adversas de notificações espontâneas e casos da literatura (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas foram derivadas de experiência pós-comercialização com Lescol® XL via relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a frequência que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema classe-órgão MedDRA. Dentro de cada sistema classe-órgão, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:** disfunção erétil.

**Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos:** miopatia necrotizante autoimune (vide “Advertências e precauções”).

**Pacientes pediátricos**

Os perfis de segurança da fluvastatina, em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, observados em dois estudos clínicos, foram similares aos observados em adultos. Em ambos os estudos, todas as crianças e adolescentes continuaram com seus crescimentos e maturação sexual normais.

**Achados laboratoriais**

Anormalidades bioquímicas da função hepática têm sido associadas ao uso dos inibidores da HMG-CoA redutase e de outros agentes redutores de lipídeos. Elevações confirmadas dos níveis de transaminases, para valores 3 vezes maiores que o limite superior da normalidade (LSN), desenvolveram-se em pequeno número de pacientes (1 a 2%).

Elevações pronunciadas dos níveis da CK para valores 5 vezes maiores que o limite superior da normalidade (LSN) desenvolveram-se em um número muito pequeno de pacientes (0,3 a 1,0%).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Em estudo placebo-controlado incluindo 40 pacientes com hipercolesterolemia, doses acima de 320 mg/dia (N = 7 por grupo de dose) administradas como comprimidos de Lescol® XL 80 mg por mais de duas semanas foram bem toleradas. Tratamento específico não está disponível para superdose de Lescol® XL. Se uma superdose ocorrer, o paciente deverá ser tratado sintomaticamente e, quando necessárias, medidas de suporte deverão ser tomadas. Testes de função hepática devem ser realizados e os níveis séricos de creatina fosfoquinase (CK) monitorados.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0068.0041

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

**Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Espanha.  
**Embalado por:** Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/04/2016.



CDS 14.03.16  
2016-PSB/GLC-0805-s  
VPS4