

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S)  
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

| <b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b> | <b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>            | <b><u>Nome de fantasia</u></b>                     | <b><u>Dosagem</u></b> | <b><u>Forma farmacêutica</u></b>    | <b><u>Via de administração</u></b> |
|------------------------------------|--|--|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Áustria                            | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Áustria       | Lescol 20 mg - Kapseln                             | 20 mg                 | Cápsulas                            | Via oral                           |
| Áustria                            | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Áustria       | Lescol 40 mg - Kapseln                             | 40 mg                 | Cápsulas                            | Via oral                           |
| Áustria                            | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Áustria       | Fluvastatin "Novartis" 20 mg-<br>Kapseln           | 20 mg                 | Cápsulas                            | Via oral                           |
| Áustria                            | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Áustria       | Fluvastatin "Novartis" 40 mg-<br>Kapseln           | 40 mg                 | Cápsulas                            | Via oral                           |
| Áustria                            | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Áustria       | Lescol MR 80 mg – Filmtabletten                    | 80 mg                 | Comprimidos revestidos por película | Via oral                           |
| Áustria                            | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Áustria       | Fluvastatin "Novartis" MR 80 mg<br>– Filmtabletten | 80 mg                 | Comprimidos revestidos por película | Via oral                           |
| Bélgica                            | Novartis Pharma N.V.<br>Medialaan, 40 bus 1<br>1800 Vilvoorde<br>Bélgica | Lescol 20 mg, hard capsules                        | 20 mg                 | Cápsulas                            | Via oral                           |
| Bélgica                            | Novartis Pharma N.V.<br>Medialaan, 40 bus 1<br>1800 Vilvoorde            | Lescol 40, hard capsules                           | 40 mg                 | Cápsulas                            | Via oral                           |

|                 |   |  |       |                                      |          |
|-----------------|---|--|-------|--------------------------------------|----------|
|                 | Bélgica   |  |       |                                      |          |
| Bélgica         | Novartis Pharma N.V.<br>Medialaan, 40 bus 1<br>1800 Vilvoorde<br>Bélgica              | Lescol Exel 80 mg prolonged-release tablet | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Bulgária        | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nuremberg<br>Alemanha                 | Lescol caps. 40 mg                         | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Bulgária        | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nuremberg<br>Alemanha                 | Lescol XL prolonged release tablet 80 mg   | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Chipre          | Demetriades & Papaellinas Ltd.<br>Kasou 21, 1086 Nicosia<br>Chipre                    | Lescol Capsule, 20 mg                      | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Chipre          | Demetriades & Papaellinas Ltd.<br>Kasou 21, 1086 Nicosia<br>Chipre                    | Lescol Capsule, 40 mg                      | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Chipre          | Demetriades & Papaellinas Ltd.<br>Kasou 21, 1086 Nicosia<br>Chipre                    | Lescol XL Prolonged release tablet 80 mg   | 80 mg | Comprimidos revestidos por película  | Via oral |
| República Checa | Novartis, s.r.o.<br>Na Pankráci 1724/129<br>140 00 Praha 4 – Nusle<br>República Checa | Lescol 20 mg                               | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| República Checa | Novartis, s.r.o.<br>Na Pankráci 1724/129<br>140 00 Praha 4 – Nusle<br>República Checa | Lescol 40 mg                               | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| República Checa | Novartis, s.r.o.<br>Na Pankráci 1724/129<br>140 00 Praha 4 – Nusle<br>República Checa | Lescol XL                                  | 80 mg | Comprimidos revestidos por película  | Via oral |
| Dinamarca       | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172  | Lescol                                     | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |

|           |   |                    |       |                                      |          |
|-----------|---|--------------------|-------|--------------------------------------|----------|
|           | 2100 København Ø<br>Dinamarca   |                    |       |                                      |          |
| Dinamarca | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Dinamarca                   | Lescol             | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Dinamarca | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 Kopenhagen Ø<br>Dinamarca                  | Lescol Depot       | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Estónia   | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finlândia                  | Lescol 40 mg       | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Estónia   | Novartis Finland OY<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finlândia                  | Lescol XL          | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Finlândia | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finlândia                   | Lescol 20 mg       | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Finlândia | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finlândia                   | Lescol 40 mg       | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Finlândia | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finlândia                   | Lescol Depot 80 mg | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| França    | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil Malmaison Cédex<br>França | LESCOL 20 mg       | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| França    | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray  | LESCOL 40 mg       | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |

|          |   |                             |       |  |          |
|----------|---|-----------------------------|-------|--|----------|
|          | 92500 Rueil Malmaison Cédex<br>França   |                             |       |  |          |
| França   | Pierre FABRE MEDICAMENT<br>45, place Abel Gance<br>92100 Boulogne<br>França                 | Fractal 20 mg               | 20 mg | Cápsulas   | Via oral |
| França   | Pierre FABRE MEDICAMENT<br>45, place Abel Gance<br>92100 Boulogne<br>França                 | Fractal 40 mg               | 40 mg | Cápsulas   | Via oral |
| França   | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil Malmaison Cédex<br>França | Lescol LP 80 mg             | 80 mg | Comprimido revestido por<br>película de libertação<br>modificada | Via oral |
| França   | Pierre FABRE MEDICAMENT<br>45, place Abel Gance<br>92100 Boulogne<br>França                 | Fractal LP 80 mg            | 80 mg | Comprimido revestido por<br>película de libertação<br>modificada | Via oral |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Alemanha                        | Locol 20 mg Hartkapsel      | 20 mg | Cápsulas   | Via oral |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Alemanha                        | Locol 40 mg Hartkapsel      | 40 mg | Cápsulas   | Via oral |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Alemanha                        | Cranoc 20 mg Hartkapsel     | 20 mg | Cápsulas   | Via oral |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Alemanha                        | Cranoc 40 mg Hartkapsel     | 40 mg | Cápsulas   | Via oral |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25  | Locol 80 mg Retardtabletten | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada                          | Via oral |

|          |   |  |       |   |          |
|----------|---|--|-------|---|----------|
|          | 90429 Nürnberg<br>Alemanha  |  |       |   |          |
| Alemanha | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Alemanha  | Cranoc 80 mg<br>Retardtabletten                          | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Alemanha | Grünwalder Gesundheitsproducte<br>GmbH<br>Ruhlandstrasse 5, 83646 Bad Tölz<br>Alemanha                      | Fluvastatin-Novartis 80 mg                               | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Grécia   | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km),<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>Grécia | Lescol <sup>®</sup> Capsule, hard 20 mg                  | 20 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Grécia   | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km),<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>Grécia | Lescol <sup>®</sup> Capsule, hard 40 mg                  | 40 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Grécia   | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 (12th Km),<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 Athens<br>Grécia | Lescol <sup>®</sup> XL Prolonged-release<br>tablet 80 mg | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Hungria  | Novartis Hungária Kft. Pharma<br>Bartók Béla út 43-47, 5th Floor<br>1114 Budapest<br>Hungria                | Lescol 40 mg hard caps                                   | 40 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Hungria  | Novartis Hungária Kft. Pharma<br>Bartók Béla út 43-47, 5th Floor<br>1114 Budapest<br>Hungria                | Lescol XL 80 mg retard tablet                            | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Islândia | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø  | Lescol 20 mg hard caps                                   | 20 mg | Cápsulas                                | Via oral |

|          |  |   |       |                                      |          |
|----------|--|---|-------|--------------------------------------|----------|
|          | Dinamarca  |   |       |                                      |          |
| Islândia | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Dinamarca  | Lescol 40 mg hard caps                    | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Islândia | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Dinamarca  | Lescol Depot 80 mg                        | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Irlanda  | Novartis Pharmaceuticals UK Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | Lescol 20 mg Capsules                     | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Irlanda  | Novartis Pharmaceuticals UK Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | Lescol 40 mg Capsules                     | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Irlanda  | Novartis Pharmaceuticals UK Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | Lescol XL 80 mg prolonged release tablets | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Itália   | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Boccioni, 1<br>21040 Origgio (VA)<br>Itália   | Lescol                                    | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Itália   | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Boccioni, 1<br>21040 Origgio (VA),<br>Itália  | Lescol                                    | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Itália   | ITALFARMACO S.p.A.   | Lipaxan                                   | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |

|         |  |  |       |  |          |
|---------|--|--|-------|--|----------|
|         | Viale Fulvio Testi, 330<br>20126 Milano<br>Itália                          |  |       |  |          |
| Itália  | ITALFARMACO S.p.A.<br>Viale Fulvio Testi, 330<br>20126 Milano<br>Itália    | Lipaxan                                    | 40 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Itália  | UCB PHARMA S.p.A<br>Via Gadames, 57<br>20151 Milano<br>Itália              | Primesin                                   | 20 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Itália  | UCB PHARMA S.p.A<br>Via Gadames, 57<br>20151 Milano<br>Itália              | Primesin                                   | 40 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Itália  | SANDOZ S.p.A<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio / VA<br>Itália | FLUVASTATINA Sandoz                        | 20 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Itália  | SANDOZ S.p.A<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio / VA<br>Itália | FLUVASTATINA Sandoz 40 mg<br>hard capsules | 40 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Itália  | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Boccioni,1<br>21040 Origgio (VA)<br>Itália  | Lescol 80 mg                               | 80 mg | Comprimidos de liberação<br>prolongada | Via oral |
| Itália  | ITALFARMACO S.p.A.<br>Viale Fulvio Testi, 330<br>20126 Milano<br>Itália    | Lipaxan 80 mg                              | 80 mg | Comprimidos de liberação<br>prolongada | Via oral |
| Itália  | UCB PHARMA S.p.A<br>Via Gadames, 57<br>20151 Milano<br>Itália              | Primesin 80 mg                             | 80 mg | Comprimidos de liberação<br>prolongada | Via oral |
| Letónia | Novartis Finland OY  | Lescol XL 80 mg                            | 80 mg | Comprimidos de liberação               | Via oral |



|            |   |                           |       |  |          |
|------------|---|---------------------------|-------|--|----------|
|            | Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finlândia   |                           |       | prolongada                             |          |
| Lituânia   | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo<br>Finlândia  | Lescol XL                 | 80 mg | Comprimidos de liberação<br>prolongada | Via oral |
| Luxemburgo | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha  | Locol 20 mg hard caps     | 20 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Luxemburgo | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha  | Locol 40 mg hard caps     | 40 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Luxemburgo | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha  | Locol 80 mg Retard tablet | 80 mg | Comprimidos de liberação<br>prolongada | Via oral |
| Malta      | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | Lescol                    | 20 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Malta      | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | Lescol                    | 40 mg | Cápsulas                               | Via oral |
| Malta      | Novartis Pharmaceuticals UK<br>Limited<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                | Lescol XL                 | 80 mg | Comprimidos revestidos por<br>película | Via oral |

|               |  |                        |       |                                      |          |
|---------------|--|------------------------|-------|--------------------------------------|----------|
|               | Reino Unido  |                        |       |                                      |          |
| Noruega       | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo<br>Noruega          | LESCOL                 | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Noruega       | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo<br>Noruega          | LESCOL                 | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Noruega       | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo<br>Noruega          | LESCOL DEPOT 80 mg     | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Países Baixos | Novartis Pharma B.V.<br>P.O. Box 241<br>6800 LZ Arnhem<br>Países Baixos  | Lescol 20 mg, capsules | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Países Baixos | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>6824 DP Arnhem<br>Países Baixos | Lescol 40 mg, capsules | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Países Baixos | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>6824 DP Arnhem<br>Países Baixos | Lescol XL 80, tablet   | 80 mg | Comprimidos revestidos por película  | Via oral |
| Polónia       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D- 90429 Nürnberg<br>Alemanha  | Lescol                 | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Polónia       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha   | Lescol                 | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Polónia       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg               | Lescol XL              | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |

|          |   |            |       |                           |          |
|----------|---|------------|-------|---------------------------|----------|
|          | Alemanha  |            |       |                           |          |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edif. 8<br>Quinta de Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal      | Lescol     | 20 mg | Cápsulas                  | Via oral |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edif. 8<br>Quinta de Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal      | Lescol     | 40 mg | Cápsulas                  | Via oral |
| Portugal | Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>À Av. da Siderurgia Nacional –<br>4745-457 S. Mamede do Coronado<br>Portugal                     | Cardiol 20 | 20 mg | Cápsulas                  | Via oral |
| Portugal | Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>À Av. da Siderurgia Nacional –<br>4745-457 S. Mamede do Coronado<br>Portugal                     | Cardiol 40 | 40 mg | Cápsulas                  | Via oral |
| Portugal | Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>Rua do Centro empresarial, Edif. 8<br>Quinta da Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Canef      | 20 mg | Cápsulas                  | Via oral |
| Portugal | Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>Rua do Centro empresarial, Edif. 8<br>Quinta da Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Canef      | 40 mg | Cápsulas                  | Via oral |
| Portugal | Novartis Farma - Produtos   | Lescol XL  | 80 mg | Comprimidos de libertação | Via oral |

|            |  |              |       |   |          |
|------------|--|--------------|-------|---|----------|
|            | Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edif. 8<br>Quinta de Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal                                   |              |       | prolongada                              |          |
| Portugal   | Bialport – Produtos Farmacêuticos,<br>S.A.<br>À Av. da Siderurgia Nacional –<br>4745-457 S. Mamede do Coronado<br>Portugal                     | Cardiol XL   | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Portugal   | Laboratório Normal - Produtos<br>Farmacêuticos, S.A.<br>Rua do Centro empresarial, Edif. 8<br>Quinta da Beloura<br>2710-444 Sintra<br>Portugal | Canef 80 mg  | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Roménia    | NOVARTIS PHARMA GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha   | LESCOL 20 mg | 20 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Roménia    | NOVARTIS PHARMA GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha   | LESCOL 40 mg | 40 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Roménia    | NOVARTIS PHARMA GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha   | LESCOL XL    | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Eslováquia | Novartis, s.r.o.<br>U Nákladového nádraží 10<br>13000 Prague 3<br>República Checa  | Lescol 20 mg | 20 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Eslováquia | Novartis, s.r.o.<br>U Nákladového nádraží 10<br>13000 Prague 3<br>República Checa  | Lescol 40 mg | 40 mg | Cápsulas                                | Via oral |

|            |   |   |       |                                      |          |
|------------|---|---|-------|--------------------------------------|----------|
| Eslováquia | Novartis, s.r.o.<br>U Nákladového nádraží 10<br>13000 Prague 3<br>República Checa                 | Lescol XL 80 mg                                   | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Eslovénia  | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha                            | Lescol 40 mg trde kapsule                         | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Eslovénia  | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Alemanha                            | Lescol XL 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem | 80 mg | Comprimidos de libertação prolongada | Via oral |
| Espanha    | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Lescol 20 mg                                      | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Espanha    | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Lescol 40 mg                                      | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Espanha    | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Liposit 20 mg                                     | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Espanha    | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Liposit 40 mg                                     | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Espanha    | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Vaditon 20 mg                                     | 20 mg | Cápsulas                             | Via oral |
| Espanha    | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N° 764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Vaditon 40 mg                                     | 40 mg | Cápsulas                             | Via oral |

|         |  |                      |       |   |          |
|---------|--|----------------------|-------|---|----------|
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Av. Diagonal, 507<br>08029 Barcelona<br>Espanha                        | Digaril 20 mg        | 20 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Av. Diagonal, 507<br>08029 Barcelona<br>Espanha                        | Digaril 40 mg        | 40 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Espanha | GRÜNENTHAL PHARMA, S.A.<br>Doctor Zamenhof nº 36<br>28027 Madrid<br>Espanha                          | Lymetel 20 mg        | 20 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Espanha | GRÜNENTHAL PHARMA, S.A.<br>Doctor Zamenhof nº 36<br>28027 Madrid<br>Espanha                          | Lymetel 40 mg        | 40 mg | Cápsulas                                | Via oral |
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Lescol Prolib 80 mg  | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Liposit Prolib 80 mg | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Espanha | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanas, N°<br>764, 08013 Barcelona<br>Espanha | Vaditon Prolib 80 mg | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |
| Espanha | Novartis Farmacéutica, S.A.<br>Av. Diagonal, 507<br>08029 Barcelona<br>Espanha                       | Digaril Prolib 80 mg | 80 mg | Comprimidos de libertação<br>prolongada | Via oral |

|             |   |  |       |                                     |          |
|-------------|---|--|-------|-------------------------------------|----------|
| Espanha     | Laboratorios Andr maco, S.A.<br>Doctor Zamenhof n  36<br>28027 Madrid<br>Espanha  | Lymetel Prolib 80 mg                     | 80 mg | Comprimidos de liberta o prolongada | Via oral |
| Suécia      | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>18311 T by<br>Suécia   | Lescol                                   | 20 mg | Cápsulas                            | Via oral |
| Suécia      | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>18311 T by<br>Suécia   | Lescol                                   | 40 mg | Cápsulas                            | Via oral |
| Suécia      | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>18311 T by<br>Suécia   | Lescol Depot                             | 80 mg | Comprimidos de liberta o prolongada | Via oral |
| Reino Unido | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>(Trading as Sandoz Pharmaceuticals)<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | LESCOL CAPSULES 20 MG                    | 20 mg | Cápsulas                            | Via oral |
| Reino Unido | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>(Trading as Sandoz Pharmaceuticals)<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | LESCOL CAPSULES 40 MG                    | 40 mg | Cápsulas                            | Via oral |
| Reino Unido | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>(Trading as Sandoz Pharmaceuticals)<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Reino Unido | LESCOLXL 80 mg Prolonged Release Tablets | 80 mg | Comprimidos de liberta o prolongada | Via oral |

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**



## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO LESCOL E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O Lescol, um agente de redução do colesterol completamente sintético, é um inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, que é responsável pela conversão de HMG-CoA em mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol. O Lescol IR (Lescol libertação imediata) 20 mg e 40 mg cápsulas foi registado pela primeira vez em 1993. A primeira autorização de introdução no mercado foi emitida para o Lescol XL (Lescol libertação prolongada) 80 mg comprimidos em 2000. O Lescol 20 mg, 40 mg encontra-se disponível em cápsulas de gelatina e o Lescol 80 mg em comprimidos revestidos por película de libertação modificada.

O titular da AIM, a Novartis, concluiu o Projecto de Partilha de Informações na UE referente ao texto pediátrico a 24 de Julho de 2007. O Estado-Membro de Referência foi a Alemanha (BfArM). Após o procedimento, o titular da AIM submeteu o texto pediátrico aprovado a todos os Estados-Membros da UE.

O Lescol foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. A harmonização dos aspectos de qualidade não fez parte deste procedimento nos termos do artigo 30.º.

#### Secção 4.1 – Indicações Terapêuticas

- **Hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista**

O CHMP concordou com o titular da AIM que, na secção das indicações, não são necessárias afirmações adicionais sobre a exclusão de determinados distúrbios lipoproteicos (p. ex. variantes homocigóticas de hipercolesterolemia familiar e outros tipos de Fredrickson com hipertrigliceridemia predominante ou formas secundárias de hipercolesterolemia). O CHMP também concordou com a proposta do titular da AIM de não incluir uma recomendação para avaliar as causas de hipercolesterolemia secundária na secção das indicações. A proposta do titular da AIM de incluir a resposta à dieta e outras medidas (p. ex. exercício, redução do peso) foi também considerada aceitável, pois está de acordo com o texto incluído nas informações sobre o medicamento referentes a outras estatinas.

O CHMP concordou com o seguinte texto proposto pelo titular da AIM para esta indicação:

***“Tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como adjuvante da dieta, sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p. ex. exercício, redução do peso) seja inadequada”.***

#### População pediátrica

O desenho aberto e a inexistência de um grupo de controlo com placebo não permitiram uma conclusão sólida referente à eficácia e segurança nesta população devido a algumas limitações metodológicas. Além disso, nenhuma indicação pediátrica foi concedida através do projecto de Partilha de Informações de Pediatria na UE, nem foram submetidos novos dados clínicos para este procedimento nos termos do artigo 30.º. Por conseguinte, o CHMP concordou que os dados clínicos disponíveis não podiam ser considerados informação adequada para fundamentar uma afirmação relativa a indicação pediátrica.

- **Prevenção secundária de eventos cardíacos major em adultos com doença cardíaca coronária (DCC) após intervenções coronárias percutâneas (ICP)**

A indicação de prevenção secundária em doentes após ICP baseia-se no estudo “*Lescol Intervention Prevention Study*” (LIPS). O LIPS (estudo LES-EUR-01) foi realizado para determinar se a terapêutica com fluvastatina reduz o risco a longo prazo de um evento cardíaco adverso major, ECAM (*i.e. morte cardíaca, enfarte do miocárdio (EM) não fatal e revascularização coronária*) em doentes

com DCC após uma ICP bem sucedida. A incidência de ECAM foi de 21,4 % com fluvastatina e 26,7 % com placebo. Com base na análise de regressão de Cox, o risco relativo de ECAM foi estimado em 0,78, o que é equivalente a uma redução estatisticamente significativa de 22 % do risco de ECAM em doentes incluídos no grupo tratado com Lescol, em comparação com o grupo placebo. Os riscos relativos de morte cardíaca (RR 0,53) e morte cardíaca ou EM não fatal (RR 0,69) foram também inferiores a 1, mas o estudo não tinha potência suficiente para analisar estes parâmetros. Este resultado foi independente dos níveis iniciais de colesterol total.

Em geral, o Lescol revelou-se seguro e foi bem tolerado e o perfil de segurança observado foi consistente com o perfil conhecido de eventos adversos.

O CHMP concordou com o seguinte texto proposto pelo titular da AIM para esta indicação: ***“Prevenção secundária de eventos cardíacos adversos major em adultos com doença cardíaca coronária após intervenções coronárias percutâneas (ver secção 5.1).”***

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

- **Hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista**

##### **Dose inicial recomendada**

O CHMP concordou que os dados clínicos apresentados justificam a dose inicial proposta de 40 mg para doentes com necessidade de reduções de C-LDL  $\geq 25$  %. Numa perspectiva de eficácia, a dose de 80 mg proporcionou uma redução de C-LDL fiável de pelo menos 30 %, em comparação com os níveis iniciais, após 24 semanas. Uma análise dos dados agregados das bases de dados de ensaios clínicos referentes aos estudos de registo do Lescol IR ou Lescol XL fornecidos pelo titular da AIM mostraram que, com uma dose diária de 20 mg de fluvastatina, a probabilidade de se obter uma redução de LDL  $\geq 25$  % era baixa. Além disso, a redução relativa de C-LDL é semelhante com diferentes níveis iniciais de C-LDL. Por conseguinte, segundo a recomendação do CHMP, o aumento da dose inicial de 40 mg para 80 mg/dia, tendo em conta a resposta do doente, seria mais adequado em termos de eficácia e segurança. Esta recomendação também está de acordo com as recomendações posológicas de todas as outras estatinas.

O CHMP concordou com o seguinte texto para uma dose inicial flexível de 40 a 80 mg:

***“A dose recomendada situa-se entre 20 e 80 mg/dia. Para doentes com um objectivo de redução de C-LDL < 25 %, pode ser usada uma dose inicial de 20 mg tomada na forma de uma cápsula à noite. Para doentes com um objectivo de redução de C-LDL  $\geq 25$  %, a dose inicial recomendada é de 40 mg tomada na forma de uma cápsula à noite. A dose pode ser aumentada para 80 mg por dia, administrada numa dose única (um comprimido de Lescol XL), a qualquer altura do dia ou na forma de uma cápsula de 40 mg administrada duas vezes ao dia (uma de manhã e uma à noite).”***

##### **Tratamento concomitante com outros fármacos modificadores dos lípidos**

O titular da AIM submeteu dados publicados para fundamentar a eficácia e a segurança do Lescol/Lescol XL em associação com ácido nicotínico, colestiramina ou fibratos. No entanto, uma vez que se observou um aumento do risco de miopatia em doentes a receber tratamento com outros inibidores da HMG-CoA redutase juntamente com fibratos ou niacina, estas associações devem ser utilizadas com precaução.

O CHMP considerou aceitável o seguinte texto proposto pelo titular da AIM:

***“O Lescol é eficaz em monoterapia. Quando o Lescol é utilizado em associação com colestiramina ou outras resinas, deverá ser administrado pelo menos 4 horas após a resina para se evitar uma interacção significativa devido à ligação do fármaco à resina. Nos casos em que é necessária a administração em simultâneo com um fibrato ou niacina, o benefício e o risco do tratamento concomitante deverá ser cuidadosamente ponderado (para utilização com fibratos ou niacina, ver secção 4.5).”***

- **Prevenção secundária de eventos cardíacos major em adultos com doença cardíaca coronária (DCC) após intervenções coronárias percutâneas (ICP)**

No caso da indicação de prevenção secundária de DCC em doentes após terapêutica transcaterter/ICP, foi proposta uma dose de 80 mg como geralmente adequada. No estudo LIPS, que constituiu a base para esta indicação, a dose diária de 80 mg de fluvastatina (i.e. Lescol IR 40 mg *BID*) foi utilizada como dose inicial.

O CHMP concordou com o texto seguinte proposto pelo titular da AIM:

***“Em doentes com doença cardíaca coronária após intervenções coronárias percutâneas, a dose diária adequada é de 80 mg.”***

#### **Momento da administração do fármaco e refeições**

A recomendação de que Lescol cápsulas pode ser tomado de forma independente das refeições é, de uma forma geral, consistente em todos os Estados-Membros da UE.

#### **Intervalos de ajuste da dose**

Os dados sobre a redução de C-LDL em diferentes pontos no tempo baseados na análise de eficácia de dados agregados do programa de registo do Lescol XL apoiam a seguinte recomendação:

***“O efeito hipolipemiante máximo com uma determinada dose é obtido em 4 semanas. Os ajustes posológicos devem ser realizados a intervalos de 4 semanas ou mais.”***

#### **Populações especiais**

##### Crianças e adolescentes

Modificações menores decorrentes do texto do Projecto de Partilha de Informações reflectem os dados pediátricos e foram consideradas aceitáveis.

O CHMP concordou com o seguinte texto:

##### ***“Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica***

***Antes do início do tratamento com Lescol/Lescol XL em crianças e adolescentes com 9 ou mais anos de idade que sofram de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o doente deve ser submetido a uma dieta padrão de redução dos níveis de colesterol, que deve ser mantida durante o tratamento.***

***A dose inicial recomendada é de uma cápsula de Lescol 20 mg. Os ajustes posológicos devem ser realizados a intervalos de 6 semanas. As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis iniciais de C-LDL e com o objectivo terapêutico recomendado a atingir. A dose máxima diária administrada é de 80 mg, na forma de cápsulas de Lescol 40 mg duas vezes ao dia ou na forma de um comprimido de Lescol 80 mg uma vez ao dia.***

***A utilização da fluvastatina em associação com ácido nicotínico, colestiramina ou fibratos em crianças e adolescentes não foi estudada.***

***Lescol/Lescol XL só foi estudado em crianças com 9 anos ou mais de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.”***

##### Doentes idosos

As recomendações posológicas para doentes idosos são consistentes em todos os Estados-Membros, na medida em que determinam que não são necessários ajustes posológicos.

##### Insuficiência da função hepática

Uma afirmação de que o Lescol/Lescol XL está contra-indicado em pessoas com doença hepática activa ou elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas é incluída nesta secção 4.2 e igualmente nas secções 4.3, 4.4 e 5.2.

##### Insuficiência da função renal

As análises dos dados agregados da base de dados de ensaios clínicos com Lescol e do estudo ALERT apresentadas pelo titular da AIM proporcionaram dados adicionais referentes à eficácia e segurança da fluvastatina 40-80 mg em doentes com insuficiência renal. No entanto, ainda não é possível chegar

a conclusões adequadas sobre o perfil de benefício-risco positivo relativo a doses >40 mg em caso de insuficiência renal grave, pois não foi possível realizar uma comparação directa em relação ao nível de dose entre Lescol 40 mg/dia e 80 mg/dia. Além disso, a população de doentes com insuficiência renal grave estudada apresentava limitações. De qualquer forma, os dados disponíveis sugerem que o Lescol não suscita questões de segurança graves, em comparação com placebo, relativamente a todas as categorias da função renal. Por conseguinte, não há nenhuma razão óbvia para a contra-indicação de doses >40 mg em doentes com insuficiência renal grave, mas será mais adequado iniciar a administração destas doses elevadas com precaução.

Com base na recomendação apresentada pelo CHMP, o seguinte texto proposto foi aceite:

**“Insuficiência renal**

***Lescol/Lescol XL é depurado pelo fígado, sendo excretados na urina menos de 6 % da dose administrada. A farmacocinética da fluvastatina permanece inalterada em doentes com insuficiência renal ligeira a grave. Por conseguinte, não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. No entanto, devido à experiência limitada com doses >40 mg/dia no caso da insuficiência renal grave (CrCL <0,5 ml/seg ou 30 ml/min), a administração destas doses deve ser iniciada com precaução.”***

**Secção 4.3 – Contra-indicações**

Em todos os Estados-Membros da UE é consistente a contra-indicação de Lescol/Lescol XL em doentes com hipersensibilidade conhecida à fluvastatina ou a qualquer um dos excipientes e em doentes com doença hepática activa ou elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas. Tendo em conta a possibilidade de teratogenicidade com fármacos da classe das estatinas, o perfil de benefício-risco no caso da utilização durante a gravidez foi considerado negativo para as estatinas, incluindo a fluvastatina, e considerou-se justificada a contra-indicação durante a gravidez.

**Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

O CHMP considerou razoável manter as recomendações sobre testes da função hepática que têm sido implementados na prática clínica ao longo das últimas décadas, embora vários especialistas tenham recentemente desaconselhado a monitorização de rotina das transaminases.

O texto proposto no que diz respeito às recomendações referentes ao músculo esquelético reflecte o texto que está actualmente implementado na maioria dos Estados-Membros da UE e está de acordo com várias recomendações publicadas sobre advertências e precauções relativas ao músculo esquelético. A afirmação de que casos isolados de miopatia têm sido notificados após a comercialização em situações de administração concomitante de fluvastatina com ciclosporina e a afirmação referente à administração concomitante de fluvastatina e colquicinas foi incluída na proposta do titular da AIM e aceite pelo CHMP. A referência específica a situações de transplante cardíaco e ciclosporina parece estar suficientemente abrangida pela afirmação geral relativa a fármacos imunossuppressores.

Com base no Relatório do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) sobre a associação de inibidores da HMG-CoA redutase, esta secção também foi actualizada de modo a incluir a doença pulmonar intersticial. O CHMP concordou com o texto proposto para a população pediátrica, de acordo com o texto que fora acordado no âmbito do Projecto de Partilha de Informações na UE.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o Lescol em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) e esse facto é referido nesta secção.

**Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As interações com alimentos foram restringidas ao sumo de toranja.

**Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento**

O titular da AIM concordou que a contra-indicação é justificada do ponto de vista médico, pois não é possível excluir que as estatinas possam ser nocivas para o feto (ou para o recém-nascido durante a amamentação). Foram incluídas as recomendações de que mulheres em idade fértil têm de usar um

método contraceptivo eficaz e de que o tratamento deve ser interrompido em mulheres que engravidam enquanto estão a tomar Lescol/Lescol XL.

Na grande maioria dos Estados-Membros da UE, o Lescol/Lescol XL está contra-indicado em mulheres durante a amamentação e foi incluída uma afirmação nesse sentido pelo titular da AIM.

#### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Foi incluída uma afirmação de que não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis actualmente referidos encontram-se presentes de forma consistente nos RCM dos Estados-Membros da UE, excepto a reacção anafiláctica, que foi incluída recentemente. A Informação sobre o Medicamento (IM) foi igualmente actualizada de acordo com o Relatório do PhVWP do CHMP sobre inibidores da HMG-CoA redutase de modo a incluir os seguintes eventos adversos que foram notificados relativamente a algumas estatinas: distúrbios do sono, incluindo insónia e pesadelos, perda de memória, disfunção sexual, depressão, casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente nos casos de terapêutica a longo prazo. O titular da AIM também implementou a afirmação do Projecto de Partilha de Informações na UE.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Uma recomendação geral para monitorizar a função hepática e os níveis de CK foi considerada uma abordagem razoável, tendo em conta que, de um modo geral, são de esperar efeitos no fígado e músculo se ocorrer uma sobredosagem com estatinas. A recomendação geral de “medidas de suporte” deve abranger medidas de descontaminação gastrointestinal, se for aplicável.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

Devido à heterogeneidade existente a nível da apresentação dos dados de ensaios clínicos referentes à dislipidemia nos diversos Estados-Membros, foi proposta uma abordagem concisa que inclui dados agregados sobre Lescol IR obtidos a partir dos estudos controlados por placebo e dados do programa de desenvolvimento do Lescol XL.

Os resultados dos dois programas após 24 semanas foram apresentados numa tabela única, com uma repetição limitada no texto, para melhorar a clareza da informação e a facilidade de utilização.

O titular da AIM propôs um resumo dos dados de ensaio clínico obtidos no estudo “*Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*” (LCAS), incluindo uma afirmação em como se desconhece a significância dos resultados angiográficos.

Um resumo dos dados de ensaio clínico obtidos no estudo “*Lescol Intervention Prevention Study*” (LIPS), que está actualmente implementado na maior parte dos Estados-Membros, pareceu muito conciso e foi, por conseguinte, proposto pelo titular da AIM. Foi adicionada a informação de que o estudo foi realizado em doentes após ICP.

A informação pediátrica do Projecto de Partilha de Informações na UE foi também implementada com pequenas alterações editoriais.

#### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

O CHMP concordou com o texto proposto pelo titular da AIM.

#### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

Durante o procedimento, solicitou-se ao titular da AIM que resumisse esta secção, descrevendo os resultados dos estudos pré-clínicos com afirmações breves e qualitativas, de acordo com a Directriz sobre Resumos de Características de Medicamentos. A proposta do titular da AIM foi alterada e considerada aceitável pelo CHMP.

*“Os estudos convencionais, incluindo estudos de farmacologia de segurança, genotoxicidade, toxicidade de dose repetida, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva não indicam outros riscos para o doente além dos esperados na sequência do seu mecanismo de acção farmacológico. Foram identificadas diversas alterações nos estudos de toxicidade que são comuns aos inibidores da HMG-CoA redutase. Com base em observações clínicas, os testes da função hepática já são recomendados (ver secção 4.4). Os outros casos de toxicidade observados em animais não foram considerados relevantes para uso humano ou ocorreram a níveis de exposição suficientemente acima do nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Apesar das considerações teóricas sobre o papel do colesterol no desenvolvimento embrionário, os estudos em animais não sugerem que a fluvastatina tem um potencial embriotóxico e teratogénico.”*

## FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

O CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Lescol e denominações associadas (ver Anexo I).

O CHMP concluiu que as seguintes indicações são fundamentadas pelos dados disponíveis submetidos pelo titular da AIM:

- Tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como adjuvante da dieta, sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p. ex. exercício, redução do peso) seja inadequada.
- Prevenção secundária de eventos cardíacos adversos major em adultos com doença cardíaca coronária após intervenções coronárias percutâneas (ver secção 5.1).

O CHMP emitiu o parecer de que os dados submetidos pelo titular da AIM com o objectivo de fundamentar a indicação “*O Lescol/Lescol XL está indicado para retardar a progressão da aterosclerose das artérias coronárias em adultos com hipercolesterolemia primária e doença cardíaca coronária*” não eram clinicamente significativos e, por conseguinte, não foi possível estabelecer um perfil de benefício/risco positivo.

A indicação pediátrica não foi concedida durante a avaliação dos dados pediátricos através do procedimento de partilha de informações na UE. Uma vez que não foram submetidos novos dados durante este processo de harmonização, o CHMP confirmou que uma indicação pediátrica não podia ser concedida durante este processo de harmonização nos termos do artigo 30.º. No entanto, foi incluído um texto adequado relativo à população pediátrica nas secções acordadas durante o procedimento de Partilha de Informações na UE; secções 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Uma vez que os dados disponíveis sugerem que não existem questões de segurança graves no que respeita ao Lescol em comparação com o placebo, para todas as categorias de função renal, o CHMP concordou que doses >40 mg não seriam contra-indicadas em doentes com insuficiência renal grave, mas considerou que seria necessário iniciar a administração destas doses elevadas com precaução. Relativamente à secção 5.3, Dados de segurança pré-clínica, a proposta do titular da AIM foi alterada e considerada aceitável pelo CHMP.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM FOLHETO INFORMATIVO**



## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas

Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

Lescol XL e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância activa: fluvastatina (como fluvastatina sódica)

Uma cápsula de Lescol contém 21,06 mg fluvastatina sódica equivalente a 20 mg fluvastatina base ou 42,12 mg fluvastatina sódica equivalente a 40 mg fluvastatina base.

Um comprimido de libertação prolongada de Lescol XL contém 84,24 mg fluvastatina sódica, equivalente a 80 mg fluvastatina base.

Excipientes:

[A ser completado nacionalmente]

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula

[Comprimido de libertação prolongada]

A ser completado nacionalmente

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Dislipidemia

Tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como um auxiliar da dieta quando a resposta à dieta e a outros tratamentos não-farmacológicos (por ex: exercício, redução de peso) não é adequada.

#### Prevenção secundária na doença cardíaca coronária

Prevenção secundária de acontecimentos adversos cardíacos graves em adultos com doença cardíaca coronária após intervenções coronárias percutâneas (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### *Adultos*

#### Dislipidemia

Antes de iniciar o tratamento com Lescol/Lescol XL os doentes devem ser submetidos a uma dieta padrão de redução do colesterol, que deve manter-se durante o tratamento.

As doses iniciais e de manutenção devem ser individualizadas de acordo com os valores iniciais de C-LDL e o objectivo do tratamento a atingir.

O intervalo de dose recomendado é de 20 mg a 80 mg/dia. Em doentes que precisam de uma redução de C-LDL < 25%, pode ser utilizada uma dose inicial de uma cápsula de 20 mg, à noite. Em doentes que precisam de uma redução de C-LDL ≥ 25%, a dose inicial recomendada é de 40 mg, uma cápsula, à noite. A dose pode ser aumentada até 80 mg/ dia, administrada numa única dose (um comprimido de

Lescol XL) a qualquer hora do dia, ou uma cápsula de 40 mg duas vezes por dia (uma de manhã e uma à noite).

O efeito hipolipemiante máximo com uma dada dose do fármaco é obtido em 4 semanas. As doses devem ser ajustadas com intervalos de 4 semanas ou mais.

#### Prevenção secundária na doença cardíaca coronária

Em doentes com doença cardíaca coronária após intervenções coronárias percutâneas, a dose diária adequada é 80 mg.

Lescol é eficaz em monoterapia. Quando Lescol é usado em associação com colestiramina ou outras resinas, deve ser administrado, no mínimo, 4 horas depois da administração da resina para evitar interação significativa devido à ligação do fármaco à resina. Nos casos em que é necessária a co-administração com um fibrato ou niacina, o benefício e o risco do tratamento concomitante devem ser cuidadosamente avaliados (sobre a utilização com fibratos e niacina ver secção 4.5).

#### População pediátrica

##### Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica

Antes do início do tratamento com Lescol/Lescol XL em crianças e adolescentes com 9 ou mais anos de idade que sofram de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o doente deve ser submetido a uma dieta padrão de redução do colesterol, e mantida durante o tratamento.

A dose inicial recomendada é uma cápsula de Lescol 20 mg. Ajustes posológicos, devem ser feitos com intervalos de 6 semanas. As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de C-LDL e com o objectivo terapêutico a atingir. A dose máxima diária administrada é de 80 mg quer com Lescol cápsulas 40 mg duas vezes por dia ou com um comprimido de Lescol 80 mg uma vez por dia.

O uso de fluvastatina em associação com o ácido nicotínico, colestiramina, ou fibratos em crianças e adolescentes não foi estudado.

Lescol/Lescol XL apenas foi estudado em crianças com 9 ou mais anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

#### Disfunção renal

Lescol/Lescol XL é depurado pelo fígado sendo excretados pela urina menos de 6% da dose administrada. A farmacocinética da fluvastatina permanece inalterada em doentes com disfunção renal ligeira a grave. Assim, não são necessários ajustes posológicos nestes doentes, no entanto, devido à pouca experiência com doses > 40 mg/dia, em caso de disfunção renal grave (CrCL <0,5 ml/seg ou 30 ml/min), estas doses devem ser iniciadas com precaução.

#### Disfunção hepática

Lescol/Lescol XL está contra-indicado em doentes com doença hepática activa ou elevações inexplicadas e persistentes das transaminases séricas (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Idosos

Não são necessários ajustes posológicos nesta população.

#### Modo de administração

Lescol cápsulas e Lescol XL comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos e devem ser engolidos inteiros com um copo de água.

### **4.3 Contra-indicações**

Lescol/Lescol XL está contra-indicado:

- em doentes com hipersensibilidade conhecida à fluvastatina ou qualquer um dos excipientes.

- em doentes com doença hepática activa ou elevações inexplicadas e persistentes das transaminases séricas (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).
- durante a gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Função Hepática

Tal como outros agentes hipolipemiantes, recomenda-se que sejam realizados testes à função hepática antes do início do tratamento e 12 semanas após o início do tratamento ou aumento da dose e periodicamente depois disso, em todos os doentes. Se um aumento da aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase exceder 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e persistir, o tratamento deve ser suspenso. Em casos muito raros, foi observada a ocorrência de hepatite possivelmente relacionada com o fármaco, que regrediu com a interrupção do tratamento.

Deve ser tida precaução quando Lescol/Lescol XL é administrado a doentes com antecedentes de doença hepática ou elevada ingestão de álcool.

##### Músculo Esquelético

Miopatia foi raramente, notificada com fluvastatina. Casos de miosite e de rabdomiólise foram notificados muito raramente. Em doentes com mialgias difusas não explicadas, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular e/ou um aumento acentuado dos valores da creatina quinase (CK), terão de ser consideradas miopatia, miosite ou rabdomiólise. Os doentes devem assim ser aconselhados a comunicar imediatamente dores musculares não explicadas, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular, em particular se acompanhadas de febre ou mal-estar geral.

##### Determinação da creatina quinase

Não existe evidência actual para requerer por rotina a monitorização da CK plasmática total ou de outros níveis de enzimas musculares nos doentes assintomáticos a tomar estatinas. Se a CK tiver de ser medida, a determinação não deve ser efectuada após exercício violento ou na presença de alguma causa alternativa plausível de aumento da CK, já que isto dificulta a interpretação dos valores.

##### Antes do tratamento

Tal como com todas as outras estatinas, os médicos devem prescrever fluvastatina com precaução em doentes com factores predisponentes para rabdomiólise e suas complicações. Antes de iniciar o tratamento com fluvastatina, o nível de creatina quinase deve ser determinado nas seguintes situações:

- Disfunção renal.
- Hipotireoidismo.
- Antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias.
- Antecedentes de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato.
- Abuso de álcool.
- Nos idosos (idade > 70 anos), a necessidade de tal determinação deve ser considerada, de acordo com a presença de outros factores de predisposição para rabdomiólise.

Nestas situações, o risco do tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício e é recomendada a monitorização clínica. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (> 5x ULN), devem ser novamente determinados 5 a 7 dias mais tarde para confirmar os resultados. Se os níveis basais de CK ainda estiverem significativamente elevados (> 5x ULN), o tratamento não deve ser iniciado.

##### Durante o tratamento

Se ocorrerem sintomas musculares como dor, fraqueza ou câibras em doentes a tomar fluvastatina, os seus níveis de CK devem ser medidos. O tratamento deve ser interrompido se se verificar que estes níveis estão significativamente elevados (> 5x ULN).

Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CK estejam elevados para  $\leq 5x$  ULN, deve ser considerada a interrupção do tratamento.

Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK voltarem ao normal, pode então ser considerada a reintrodução da fluvastatina ou de outra estatina na dose mais baixa e sob monitorização cuidadosa.

Foi observado risco aumentado de miopia em doentes medicados com fármacos imunossupressores (incluindo a ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico ou eritromicina juntamente com outros inibidores da HMG-CoA redutase. Após a comercialização foram notificados casos isolados de miopatia durante a administração concomitante de fluvastatina com ciclosporina e fluvastatina com colchicina. Lescol/Lescol XL deve ser usado com precaução em doentes a receber esses medicamentos concomitantemente (ver secção 4.5).

#### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos raros de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

#### População pediátrica

##### *Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica*

Nos doentes com idade inferior a 18 anos, a eficácia e segurança não foram estudadas em períodos de tratamento superiores a dois anos. Não existem dados disponíveis acerca da maturação física, intelectual e sexual durante períodos de tratamento prolongados. Não foi estabelecida a eficácia a longo termo da terapêutica com Lescol/Lescol XL na infância, para reduzir a morbilidade e mortalidade no estado adulto (ver secção 5.1).

A fluvastatina apenas foi estudada em crianças com 9 anos de idade e mais velhas com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (ver detalhes na secção 5.1). No caso de crianças na pré-adolescência, devido ao facto da experiência ser limitada neste grupo, os potenciais riscos e benefícios devem ser avaliados cuidadosamente antes de se iniciar o tratamento.

#### Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Não existem dados disponíveis para a utilização de fluvastatina em doentes com a condição muito rara de hipercolesterolemia familiar homozigótica.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

#### *Fibratos e niacina*

A administração concomitante de fluvastatina com bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato ou niacina (ácido nicotínico) não tem efeito clinicamente significativo na biodisponibilidade da fluvastatina ou de outro agente hipolipemiante. Uma vez que foi observado um risco aumentado de miopatia e/ou rabdomiólise em doentes a receber inibidores da HMG-CoA reductase concomitantemente com qualquer uma destas moléculas, o benefício e o risco do tratamento concomitante devem ser cuidadosamente avaliados e estas associações devem apenas ser usadas com precaução (ver secção 4.4).

#### *Colchicinas*

Foram notificados casos isolados de miotoxicidade, incluindo dor e fraqueza musculares e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina. O benefício e o risco do tratamento concomitante devem ser cuidadosamente avaliados e essas associações devem apenas ser usadas com precaução (ver secção 4.4).

#### *Ciclosporina*

Estudos em doentes transplantados renais indicam que a biodisponibilidade da fluvastatina (até 40 mg/dia) não se eleva de forma clinicamente significativa em doentes sob regimes estáveis de ciclosporina. Os resultados de um outro estudo em que Lescol XL comprimidos (80 mg de fluvastatina) foi administrado a doentes transplantados renais medicados com um regime estável de ciclosporina, mostrou que a exposição à fluvastatina (AUC) e a concentração máxima ( $C_{max}$ ) aumentaram em 2 vezes comparativamente com os dados históricos em voluntários saudáveis. Ainda que estes aumentos dos níveis de fluvastatina não tenham sido clinicamente significativos, esta associação deve ser usada com precaução. A dose inicial e de manutenção de fluvastatina deve ser a mais baixa possível quando em associação com a ciclosporina.

Tanto o Lescol cápsulas (40 mg de fluvastatina) como o Lescol XL comprimidos (80 mg de fluvastatina) não tiveram efeito sobre a biodisponibilidade da ciclosporina quando administrada simultaneamente.

#### Varfarina e outros derivados cumarínicos

Em voluntários saudáveis, a utilização de fluvastatina e varfarina (em dose única) não influenciou negativamente os níveis plasmáticos de varfarina e os tempos de protrombina em comparação com a varfarina isolada.

No entanto, foram notificados muito raramente, casos isolados de episódios de hemorragias e/ou tempos de protrombina aumentados em doentes tratados com fluvastatina concomitantemente com varfarina ou outros derivados cumarínicos. Recomenda-se que os tempos de protrombina sejam monitorizados quando se inicia ou interrompe o tratamento com fluvastatina ou se altera a posologia em doentes medicados com varfarina ou outros derivados cumarínicos.

#### Rifampicina

A administração de fluvastatina a voluntários saudáveis previamente tratados com rifampicina (rifampin) resultou numa redução da biodisponibilidade da fluvastatina de cerca de 50%. Apesar de actualmente não existir evidência clínica de que a eficácia da fluvastatina na redução dos níveis lipídicos seja alterada em doentes submetidos a terapêutica prolongada com rifampicina (por ex.: tratamento da tuberculose), deve ser efectuado um ajuste posológico adequado da fluvastatina, de forma a assegurar uma redução satisfatória dos níveis de lípidos.

#### Agentes antidiabéticos orais

Nos doentes a receber sulfonilureias orais (glibenclamida (gliburida), tolbutamida) para o tratamento de diabetes *mellitus* (tipo 2)(NIDDM) não insulino-dependentes, a adição de fluvastatina não provoca alterações do controlo glicémico clinicamente significativas. Nos doentes NIDDM tratados com glibenclamida (n=32), a administração de fluvastatina (40 mg duas vezes por dia durante 14 dias) aumentou a  $C_{max}$  média, AUC, e  $t_{1/2}$  da glibenclamida em aproximadamente 50%, 69% e 121%, respectivamente. A glibenclamida (5 a 20 mg por dia) aumentou os valores médios de  $C_{max}$  e AUC da fluvastatina em 44% e 51%, respectivamente. Neste estudo não houve alterações nos níveis de glucose, insulina e níveis de péptido-C. No entanto, os doentes com terapêutica concomitante com glibenclamida (gliburida) e fluvastatina devem continuar a ser adequadamente monitorizados quando a dose de fluvastatina é aumentada para 80 mg por dia.

#### Sequestrantes de ácidos biliares

A fluvastatina deve ser administrada pelo menos 4 horas após a resina (por ex: colestiramina) para evitar uma interacção significativa devido à ligação do fármaco à resina.

#### Fluconazol

A administração de fluvastatina a voluntários saudáveis previamente tratados com fluconazol (inibidor do CYP 2C9) resultou num aumento da exposição e do pico das concentrações de fluvastatina em cerca de 84% e 44%. Ainda que não exista evidência clínica de que o perfil de segurança da fluvastatina se tenha alterado em doentes previamente tratados com fluconazol durante 4 dias, deve ter-se precaução quando se administra fluvastatina concomitantemente com fluconazol.

#### Antagonistas dos receptores H2 da histamina e inibidores da bomba de protões

A administração concomitante de fluvastatina com cimetidina, ranitidina ou omeprazol resulta num aumento da biodisponibilidade da fluvastatina que, no entanto, não tem relevância clínica.

#### Fenitoína

A extensão global das alterações na farmacocinética da fenitoína durante a co-administração com fluvastatina é relativamente pequena e clinicamente não significativa. Assim a monitorização regular dos níveis plasmáticos de fenitoína é suficiente durante a co-administração com fluvastatina.

#### *Agentes cardiovasculares*

Não ocorrem interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a fluvastatina é administrada concomitantemente com propranolol, digoxina, losartan ou amlodipina. Com base nos dados de farmacocinética, não é necessária monitorização nem ajustes posológicos quando a fluvastatina é administrada concomitantemente com estes agentes.

#### *Itraconazol e eritromicina*

A administração concomitante de fluvastatina com os potentes inibidores do citocromo P450 (CYP) 3A4, itraconazol e eritromicina têm efeitos mínimos na biodisponibilidade da fluvastatina. Dado o envolvimento mínimo desta enzima no metabolismo da fluvastatina, não é de esperar que outros inibidores da CYP3A4 (por ex. cetoconazol, ciclosporina) alterem a biodisponibilidade da fluvastatina.

#### *Sumo de toranja*

Com base na ausência de interações da fluvastatina com outros substratos do CYP3A4, não se espera que a fluvastatina interaja com sumo de toranja.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de fluvastatina durante a gravidez.

Uma vez que os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a síntese de colesterol e, possivelmente, de outras substâncias biologicamente activas derivadas do colesterol, podem ser nocivos para o feto quando administrados a mulheres grávidas. Por este motivo, Lescol/Lescol XL está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção efectiva.

Se uma doente engravidar enquanto toma Lescol/Lescol XL o tratamento deve ser interrompido.

### Aleitamento

Com base na informação pré-clínica, é provável que a fluvastatina seja excretada no leite humano. Não existem dados suficientes sobre os efeitos da fluvastatina em recém-nascidos/lactentes.

Lescol/Lescol XL está contra-indicado em mulheres a amamentar.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reacções adversas mais frequentemente notificadas são sintomas gastrointestinais ligeiros, insónia e cefaleia.

As reacções adversas (Tabela 1) estão indicadas por estimativas de frequência, as mais frequentes em primeiro lugar, de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ),

<1/10); pouco frequentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), incluindo notificações isoladas. As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1 Reacções adversas**

|   |   |
|---|---|
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>               |   |
| Muito raros:  | Trombocitopenia   |
| <b>Doenças do sistema imunitário</b>                          |   |
| Muito raros:  | Reacção anafiláctica  |
| <b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>                      |   |
| Frequentes:   | Insónia   |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                             |   |
| Frequentes:   | Cefaleias   |
| Muito raros:  | Parestesia, disestesia, hipoestesia, que também se sabe estarem associadas com as alterações hiperlipidémicas subjacentes |
| <b>Vasculopatias</b>  |   |
| Muito raros:  | Vasculite   |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>                              |   |
| Frequentes:   | Dispepsia, dor abdominal, náusea  |
| Muito raros:  | Pancreatite   |
| <b>Afecções hepatobiliares</b>                                |   |
| Muito raros:  | Hepatite  |
| <b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>            |   |
| Raros:  | Reacções de hipersensibilidade (por ex.: eritema, urticária)  |
| Muito raros:  | Outras reacções cutâneas (por ex: eczema, dermatite, exantema bolhoso), edema facial, angioedema                          |
| <b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b> |   |
| Raros:  | Mialgia, fraqueza muscular, miopatia  |
| Muito raros:  | Rabdomiólise, miosite e reacções do tipo lúpus eritematoso  |

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com algumas estatinas:

- Distúrbios do sono, incluindo insónia e pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual
- Depressão
- Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)

#### População pediátrica

##### *Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica*

O perfil de segurança da fluvastatina em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica determinada em 114 doentes, com idades compreendidas entre os 9 e 17 anos, tratados em dois ensaios clínicos abertos não comparativos foi semelhante ao observado em adultos. Não foi observado nenhum efeito no crescimento ou na maturação sexual em qualquer dos ensaios clínicos. No entanto, a capacidade dos ensaios clínicos para determinar qualquer efeito do tratamento nesta área foi baixa.

#### Exames complementares de diagnóstico

Anomalias bioquímicas da função hepática têm sido associadas aos inibidores da HMG-CoA redutase e a outros agentes hipolipemiantes. Uma análise combinada de ensaios clínicos controlados confirmou elevações nos níveis da alanina aminotransferase ou da aspartato aminotransferase em mais de 3 vezes o limite superior normal em 0,2% de doentes tratados com Lescol cápsulas 20 mg/dia; 1,5% a 1,8% em doentes tratados com Lescol cápsulas 40 mg/dia; 1,9% em doentes tratados com Lescol XL



comprimidos 80 mg/dia e em 2,7% a 4,9% em doentes tratados com Lescol cápsulas 40 mg duas vezes por dia. A maioria dos doentes com estes resultados bioquímicos anormais foram assintomáticos. Num número muito pequeno de doentes (0,3 a 1,0%) registaram-se elevações marcadas dos níveis de CK para mais de 5x LSN.

#### 4.9 Sobredosagem

Até à data existe uma experiência limitada com a sobredosagem de fluvastatina. Não está disponível um tratamento específico para sobredosagem de Lescol/Lescol XL. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente, devendo ser instituídas medidas de suporte. Devem ser monitorizados os testes de função hepática e os níveis séricos de CK.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores HMG-CoA redutase, código ATC: C10A A04

A fluvastatina, um agente hipocolesterolémico inteiramente sintético, é um inibidor da HMG-CoA redutase, a enzima responsável pela conversão da HMG-CoA em ácido mevalónico, um precursor dos esteróides, incluindo o colesterol. A fluvastatina exerce o seu principal efeito no fígado e é uma mistura racémica de dois eritro enantiómeros, dos quais um exerce a actividade farmacológica. A inibição da biosíntese do colesterol reduz o seu nível nas células hepáticas, o que estimula a síntese de receptores das lipoproteínas de baixa densidade LDL, aumentando desse modo a absorção de partículas LDL. O resultado destes mecanismos é uma redução da concentração plasmática de colesterol.

Lescol/Lescol XL reduz o C-total, C-LDL, apo-B e triglicéridos e aumenta o C-HDL em doentes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista.

Em 12 estudos controlados por placebo, com doentes com hiperlipoproteinemia Tipo IIa ou Tipo IIb, Lescol foi administrado isoladamente a 1.621 doentes em regimes diários de 20 mg, 40 mg e 80 mg (40 mg, duas vezes por dia) durante, pelo menos, 6 semanas. Numa análise de 24 semanas, doses diárias de 20 mg, 40 mg e 80 mg produziram reduções relacionadas com a dose de C-total, C-LDL, Apo B e triglicéridos e aumentos do C-HDL (ver Tabela 2).

Lescol XL foi administrado a mais de 800 doentes em três estudos principais de 24 semanas de duração do tratamento activo e comparado com Lescol 40 mg uma ou duas vezes por dia. Quando administrado como uma dose única diária de 80 mg, Lescol XL reduziu significativamente o C-total, o C-LDL, triglicéridos (TG) e Apo B (ver Tabela 2).

A resposta terapêutica foi bem estabelecida em duas semanas e a resposta máxima foi atingida em quatro semanas. Após quatro semanas de terapêutica, a mediana da redução no C-LDL foi de 38% e, à semana 24 (*endpoint*), a mediana da diminuição de C-LDL foi de 35%. Observaram-se igualmente aumentos significativos no C-HDL.

**Tabela 2 Mediana da percentagem de alteração nos parâmetros lipídicos a partir dos valores basais na semana 24**  
**Estudos controlados por placebo (Lescol) e controlo activo (Lescol XL)**

|                           | C-Total |     | TG  |     | C-LDL |     | Apo B |     | C-HDL |     |
|---------------------------|---------|-----|-----|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
|                           | N       | % Δ | N   | % Δ | N     | % Δ | N     | % Δ | N     | % Δ |
| <b>Todos os doentes</b>   |         |     |     |     |       |     |       |     |       |     |
| Lescol 20 mg <sup>1</sup> | 747     | -17 | 747 | -12 | 747   | -22 | 114   | -19 | 747   | +3  |

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lescol 40 mg <sup>1</sup>                    | 748 | -19 | 748 | -14 | 748 | -25 | 125 | -18 | 748 | +4  |
| Lescol 40 mg duas vezes por dia <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>TG Basais ≥ 200 mg/dl</b>                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lescol 20 mg <sup>1</sup>                    | 148 | -16 | 148 | -17 | 148 | -22 | 23  | -19 | 148 | +6  |
| Lescol 40 mg <sup>1</sup>                    | 179 | -18 | 179 | -20 | 179 | -24 | 47  | -18 | 179 | +7  |
| Lescol 40 mg duas vezes por dia <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> Dados de 12 estudos controlados por placebo com Lescol

<sup>2</sup> Dados de três estudos controlados de 24-semanas com Lescol XL 80 mg

No estudo *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study* (LCAS), o efeito da fluvastatina na aterosclerose das artérias coronárias foi avaliado através de angiografia coronária quantitativa em doentes de ambos os sexos (35 a 75 anos de idade) com doença das artérias coronárias e níveis basais de C-LDL de 3,0 a 4,9 mmol/l (115 a 190 mg/dl). Neste estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado foram tratados 429 doentes com fluvastatina 40 mg/dia ou placebo. Os angiogramas coronários quantitativos foram avaliados no início e após 2,5 anos de tratamento e foram avaliáveis em 340 dos 429 doentes. O tratamento com fluvastatina retardou a progressão das lesões coronárias ateroscleróticas em 0,072 mm (intervalo de confiança de 95% para diferenças de tratamento de -0,1222 a -0,022 mm) durante 2,5 anos, conforme medido pela alteração do diâmetro mínimo do lúmen (fluvastatina -0,028 mm vs. placebo -0,100 mm). Não foi demonstrada correlação directa entre os resultados angiográficos e o risco de acontecimentos cardiovasculares.

No *Lescol Intervention Prevention Study* (LIPS), o efeito da fluvastatina nos acontecimentos cardíacos graves (MACE; i.e. morte cardíaca, enfarte do miocárdio não fatal, e revascularização coronária) foi avaliado em doentes com doença cardíaca coronária com intervenção coronária percutânea (cateterismo) anterior bem sucedida. O estudo incluiu doentes de ambos os sexos (18 a 80 anos de idade) com valores basais de C-total entre 3,5 a 7,0 mmol/l (135 a 270 mg/dl). Neste estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, a fluvastatina (n=844) administrada na dose de 80 mg por dia, durante 4 anos, reduziu significativamente o risco de primeiro MACE em 22% (p=0,013) comparativamente com o placebo (n=833). O objectivo primário de MACE ocorreu em 21,4% dos doentes tratados com fluvastatina versus 26,7% de doentes tratados com placebo (diferença do risco absoluto: 5,2%; 95% IC:1,1 a 9,3) Estes efeitos benéficos foram particularmente relevantes em doentes com diabetes *mellitus* e em doentes com doença multivasa.

### População pediátrica

#### Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica

A segurança e eficácia de Lescol/Lescol XL em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 9-16 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, foi avaliada em 2 ensaios clínicos abertos com duração de 2 anos. Foram tratados 114 doentes (66 rapazes e 48 raparigas) com fluvastatina administrada quer na forma de Lescol cápsulas (20 mg/dia a 40 mg, duas vezes/dia) quer de Lescol XL 80 mg comprimidos de libertação prolongada, uma vez/dia, usando um regime de titulação de dose baseado na resposta em termos de C-LDL.

O primeiro estudo incluiu 29 rapazes na pré-puberdade, com 9-12 anos de idade que tinham níveis de C-LDL > percentil 90 para a idade e um progenitor com hipercolesterolemia primária e ou uma história familiar de doença cardíaca isquémica prematura ou xantomas tendinosos. O valor basal médio de C-LDL foi de 226 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (intervalo: 137-354 mg/dl equivalente a 3,6-9,2 mmol/l). Todos os doentes iniciaram o tratamento com Lescol cápsulas 20 mg por dia com ajustes posológicos a cada 6 semanas até 40 mg por dia e depois 80 mg por dia (40 mg duas vezes por dia) para atingir um objectivo de C-LDL de 96,7 a 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l a 3,2 mmol/l).

O segundo estudo incluiu 85 doentes dos sexos masculino e feminino, com 10 a 16 anos de idade, que tinham níveis de C-LDL > 190 mg/dl (equivalente a 4,9 mmol/l) ou C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) e um ou mais factores de risco para doença cardíaca coronária, ou C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) e um defeito comprovado do receptor LDL. O valor basal médio de C-LDL foi de 225 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (intervalo: 148-343 mg/dl equivalente a 3,8-8,9 mmol/l). Todos os doentes iniciaram o tratamento com Lescol cápsulas 20 mg por dia com ajustes posológicos a cada 6 semanas até 40 mg por dia e depois 80 mg por dia (comprimido de Lescol XL 80 mg) para atingir um objectivo de C-LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 doentes estavam na puberdade ou pós-puberdade (n=69 avaliados para eficácia).

No primeiro estudo (em rapazes na pré-puberdade), doses de Lescol de 20 a 80 mg por dia diminuíram os valores plasmáticos de C-total e C-LDL em 21% e 27%, respectivamente. O valor médio de C-LDL atingido foi de 161 mg/dl equivalente a 4,2 mmol/l (intervalo: 74-336 mg/dl equivalente a 1,9-8,7 mmol/l). No segundo estudo (em rapazes e raparigas na puberdade ou pós-puberdade), doses de Lescol 20 a 80 mg por dia diminuíram os valores plasmáticos de C-total e C-LDL em 22% e 28%, respectivamente. O valor médio de C-LDL atingido foi de 159 mg/dl equivalente a 4,1 mmol/l (intervalo: 90-295 mg/dl equivalente a 2,3-7,6 mmol/l).

A maioria dos doentes em ambos os estudos (83% no primeiro estudo e 89% no segundo estudo) foram titulados até uma dose máxima diária de 80 mg. No *endpoint* do estudo, 26 a 30% dos doentes em ambos os estudos atingiram o objectivo estabelecido de C-LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A fluvastatina é rápida e completamente (98%) absorvida após administração oral de uma solução a voluntários em jejum. Após administração oral de Lescol XL, e em comparação com as cápsulas, a taxa de absorção da fluvastatina é quase 60% mais lenta enquanto que o tempo de permanência médio da fluvastatina é aumentado em aproximadamente 4 horas. Se administrada após as refeições, a taxa de absorção da substância é mais lenta.

### Distribuição

A fluvastatina actua principalmente no fígado, que é também o órgão principal do seu metabolismo. A biodisponibilidade absoluta avaliada a partir das concentrações sanguíneas sistémicas é de 24% e o aparente volume de distribuição (Vd/f) do fármaco é 330 litros. Mais de 98% do fármaco presente na circulação encontra-se ligado às proteínas plasmáticas e esta ligação não é afectada pela concentração de fluvastatina nem pela varfarina, ácido salicílico ou glibenclamida.

### Biotransformação

A fluvastatina é metabolizada principalmente pelo fígado. Os principais componentes presentes na circulação sanguínea são a fluvastatina não alterada e o metabolito farmacologicamente inactivo ácido N-desisopropil-propiónico. Os metabolitos hidroxilados têm actividade farmacológica mas não se encontram presentes na circulação sistémica. Existem múltiplas vias metabólicas alternativas do citocromo P450 (CYP450) para a biotransformação da fluvastatina, pelo que o metabolismo da fluvastatina é relativamente insensível à inibição do CYP450.

A fluvastatina inibiu apenas o metabolismo de compostos que são metabolizados pelo CYP2C9. Apesar do potencial que existe assim para interacção competitiva entre a fluvastatina e os compostos que sejam substratos do CYP2C9, tais como o diclofenac, a fenitoína, a tolbutamida e a varfarina, os resultados clínicos indicam que esta interacção não é provável.

### Eliminação

Após a administração de 3H-fluvastatina a voluntários saudáveis, cerca de 6% da radioactividade foi excretada na urina e 93% nas fezes, contribuindo a fluvastatina com menos de 2% da radioactividade total excretada. A depuração plasmática da fluvastatina no Homem está calculada em  $1,8 \pm 0,8$  l/min. As concentrações plasmáticas no estado estacionário não mostram evidência de acumulação da

fluvastatina com doses de 80 mg por dia. Após administração oral de Lescol 40 mg, a semi-vida terminal da fluvastatina é de  $2,3 \pm 0,9$  horas.

#### Características dos doentes

As concentrações plasmáticas de fluvastatina não variam em função da idade ou do sexo na população geral. No entanto, foi observada uma resposta aumentada ao tratamento em mulheres e em idosos. Uma vez que a eliminação da fluvastatina é principalmente biliar, e que há uma significativa biotransformação pré-sistémica, a possibilidade de acumulação do fármaco em doentes com insuficiência hepática não pode ser excluída. (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica

Não se encontram disponíveis dados farmacocinéticos em crianças.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos convencionais, incluindo estudos de farmacologia de segurança, genotoxicidade, toxicidade de dose repetida, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva não revelaram outros riscos para os doentes para além dos esperados devido ao mecanismo de acção farmacológica. Nos estudos de toxicidade, foram identificadas várias alterações que são comuns aos inibidores da HMG-CoA redutase. Com base nas observações clínicas, já são recomendados testes à função hepática (ver secção 4.4). Outra toxicidade observada em animais ou não foi relevante para o uso nos seres humanos ou ocorreu a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Apesar das considerações teóricas relativas ao papel do colesterol no desenvolvimento embrionário, os estudos em animais não sugerem um potencial embriotóxico e teratogénico para a fluvastatina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Cartonagem**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas

Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas

Lescol XL e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos de liberação prolongada

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

Fluvastatina

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada cápsula contém 20 mg de fluvastatina.

Cada cápsula contém 40 mg de fluvastatina.

Cada comprimido contém 80 mg de fluvastatina.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para uso oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DE LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blisters**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas,  
Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas,  
Lescol XL e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos de liberação prolongada

Fluvastatina

**2. NOME DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**4. NÚMERO DE LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**5. OUTROS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO : INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg cápsulas**

**Lescol e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg cápsulas**

**Lescol XL e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos de libertação prolongada**

**[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]**

Fluvastatina

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Lescol/Lescol XL e para que é utilizado
2. Antes de tomar Lescol/Lescol XL
3. Como tomar Lescol/Lescol XL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar XL
6. Outras informações

## **1. O QUE É LESCOL/LESCOL XL E PARA QUE É UTILIZADO**

Lescol/Lescol XL contém a substância activa fluvastatina sódica que pertence a um grupo de medicamentos denominados estatinas, que são utilizados para redução dos lípidos: reduzem a gordura (lípidos) no sangue. Estes medicamentos são utilizados em doentes que não atingem o controlo apenas com dieta e exercício.

- Lescol/Lescol XL é um medicamento utilizado para **tratar níveis elevados de gordura no sangue em adultos**, em particular o colesterol total e o chamado “mau” colesterol ou colesterol LDL, que está associado com um aumento do risco de doenças do coração e acidente vascular cerebral.
  - em doentes adultos com níveis elevados de colesterol no sangue
  - em doentes adultos com níveis elevados de colesterol e de triglicéridos (outro tipo de lípido do sangue)
- O seu médico pode também receitar Lescol/ Lescol XL para a prevenção de outros acontecimentos cardíacos graves (ex. ataque cardíaco) em doentes que já foram submetidos a cateterismo cardíaco com intervenção numa artéria coronária

## **2. ANTES DE TOMAR LESCOL/LESCOL XL**

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico. Podem diferir da informação que está neste folheto.

Leia as seguintes explicações antes que tomar Lescol/Lescol XL.

### **Não tome Lescol/Lescol XL**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à fluvastatina ou a qualquer outro componente de Lescol/Lescol XL listados na secção 6 deste folheto.
- se tiver actualmente problemas de fígado, ou níveis persistentemente elevados ou inexplicáveis de certas enzimas hepáticas (transaminases).
- se está grávida ou a amamentar (ver “Gravidez e Aleitamento”)

Se alguma destas situações se aplicar a si, não tome Lescol/Lescol XL e informe o seu médico.

#### **Tome especial cuidado com Lescol/Lescol XL**

- se já teve uma doença de fígado. Serão normalmente feitas análises para avaliar o funcionamento do fígado antes de começar o seu tratamento com Lescol/Lescol XL, quando a dose é aumentada e em determinados intervalos durante o tratamento para verificar efeitos secundários.
- se tem uma doença renal.
- se tem uma doença da tiróide (hipotireoidismo).
- se tem antecedentes clínicos de perturbações musculares ou alguém da sua família.
- se teve problemas musculares com outro agente usado para redução dos lípidos.
- se bebe regularmente grandes quantidades de álcool.

Confirme com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lescol/Lescol XL:

- se tem insuficiência respiratória grave.

Se alguma destas situações se aplicar a si, **informe o seu médico antes de tomar** Lescol/Lescol XL.

O seu médico irá pedir-lhe uma análise sanguínea antes de lhe receitar Lescol/Lescol X

#### **Lescol/Lescol XL e pessoas com mais de 70 anos**

Se tem mais de 70 anos o seu médico pode querer verificar se apresenta factores de risco para doenças musculares. Pode necessitar de análises sanguíneas específicas.

#### **Lescol/Lescol XL e crianças/adolescentes**

Lescol/Lescol XL não foi estudado e não deve ser utilizado em crianças com menos de 9 anos. Para informação sobre a dose adequada a crianças e adolescentes com mais de 9 anos de idade ver secção 3.

Não há experiência de utilização de Lescol em associação com ácido nicotínico, colestiramina ou fibratos em crianças e adolescentes.

#### **Ao tomar Lescol/Lescol XL com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Lescol/Lescol XL pode ser tomado sozinho ou com outros medicamentos usados para reduzir o colesterol prescritos pelo seu médico.

Após ingestão de uma resina, por exemplo: colestiramina (usada principalmente para tratar o colesterol elevado aguarde pelo menos 4 horas antes de tomar Lescol/Lescol XL.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Ciclosporina (um medicamento usado para suprimir o sistema imunitário).
- Fibratos (exemplo: gemfibrozil), ácido nicotínico ou sequestrantes dos ácidos biliares (medicamentos usados para baixar os níveis do ‘mau’ colesterol).
- Fluconazol (um medicamento usado para tratar infecções por fungos).
- Rifampicina (um antibiótico).
- Fenitoína (um medicamento usado no tratamento da epilepsia).
- Anticoagulantes orais, como varfarina (medicamentos usados para reduzir a coagulação sanguínea).
- Glibenclamida (um medicamento usado no tratamento da diabetes).
- Colchicinas (usado no tratamento da gota).

### **Tomar Lescol/Lescol XL com alimentos e bebidas**

Pode tomar Lescol/Lescol XL com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Não tome Lescol/Lescol XL se está grávida ou a amamentar, uma vez que a substância activa pode ter efeitos nefastos sobre o feto e desconhece-se se a substância activa é excretada no leite materno. Se está grávida consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lescol/Lescol XL. Utilize um método contraceptivo eficaz durante todo o período de tratamento com Lescol/Lescol XL.

Se engravidar enquanto está a tomar este medicamento, pare de tomar Lescol/Lescol XL e consulte o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não existe informação sobre os efeitos de Lescol/Lescol XL sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Lescol/Lescol XL**

[A ser completado nacionalmente]

## **3. COMO TOMAR LESCOL/LESCOL XL**

Tomar Lescol/Lescol XL sempre de acordo com as indicações do médico. Não exceda a dose recomendada.

O seu médico recomendar-lhe-á uma dieta padrão para redução do colesterol. A dieta deve ser mantida durante o tratamento com Lescol/Lescol XL.

Que quantidade de Lescol/Lescol XL devo tomar

- A dose habitual para adultos é de 20 a 80 mg por dia e depende da redução de colesterol que se pretende atingir. O seu médico pode efectuar ajustes de dose com intervalos de 4 semanas ou mais.
- Em crianças (com 9 anos de idade ou mais) a dose inicial usual é 20 mg por dia. A dose máxima diária é 80 mg. O seu médico pode efectuar ajustes de dose com intervalos de 6 semanas ou mais.

O seu médico dir-lhe-á exactamente quantas cápsulas ou comprimidos de Lescol/Lescol XL deve tomar.

Dependendo dos resultados obtidos com o tratamento, o seu médico pode sugerir que diminua ou aumente a dose.

Quando devo tomar Lescol/Lescol XL

Se está a tomar Lescol, tome à noite ou ao deitar.

Se está a tomar Lescol duas vezes por dia, tome uma cápsula de manhã e outra à noite ou ao deitar.

Se está a tomar Lescol XL comprimidos, pode tomar a qualquer hora do dia

Lescol e Lescol XL podem ser tomados, às refeições ou fora delas. Devem ser tomados inteiros com um copo de água.

### **Se tomar mais Lescol/Lescol XL do que deveria**

Se acidentalmente tomou mais Lescol/Lescol XL do que deveria, contacte imediatamente o seu médico. Pode ter necessidade de assistência médica.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Lescol/Lescol XL**

Tome uma dose assim que se lembrar. No entanto, não tome se faltarem menos de 4 horas para a dose seguinte. Nesse caso deve tomar a sua próxima dose de Lescol/Lescol XL à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Lescol/Lescol XL**

Para manter os benefícios do seu tratamento não deve parar de tomar Lescol/Lescol XL sem que o médico lhe diga para o fazer. Deve continuar a tomar Lescol/Lescol XL para manter os níveis do 'mau' colesterol baixos. Lescol/Lescol XL não irá curar a sua doença mas ajuda a controlá-la. Os seus níveis do colesterol devem ser verificados regularmente para avaliar a sua evolução.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Lescol/Lescol XL pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em 10

Frequentes: afectam de 1 a 10 utilizadores em 100

Pouco frequentes: afectam de 1 a 10 utilizadores em 1.000

Raros: afectam de 1 a 10 utilizadores em 10.000

Muito raros: afectam menos de 1 utilizador em 10.000

Desconhecido: desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

#### Alguns efeitos secundários raros ou muito raros podem ser graves: consulte imediatamente um médico

- se tiver dores musculares inexplicáveis, sensibilidade muscular ou fraqueza. Estes sintomas podem ser sinais precoces de uma possível degradação muscular grave. Estes sintomas podem ser evitados se o seu médico interromper o tratamento com fluvastatina o mais rapidamente possível. Estes efeitos secundários também se verificam com medicamentos similares desta classe (estatinas).
- se sentir cansaço não usual ou febre, amarelecimento da pele e olhos, urina de coloração escura (sinais de hepatite).
- se tiver sintomas de reacções cutâneas como erupção cutânea, urticária, vermelhidão, prurido, inchaço da face, pálpebras e lábios.
- se tiver inchaço da pele, dificuldade em respirar, tonturas (sintomas de reacção alérgica grave).
- se sangrar ou tiver nódoas negras mais facilmente do que o habitual (sinais de diminuição no número de plaquetas no sangue).
- se tiver lesões vermelhas ou púrpura na pele (sinais de inflamação dos vasos sanguíneos).
- se tiver manchas avermelhadas na pele particularmente na face, podendo ser acompanhadas por fadiga, febre, enjoos, perda de apetite (sinais de reacção tipo lúpus eritematoso).
- Se tiver dor aguda na região superior do estômago (sinais de inflamação no pâncreas).

Se algum destes efeitos secundários o afectar, informe imediatamente o seu médico.

#### Outros efeitos secundários: se o preocupam informe o seu médico

Frequentes:

Dificuldade em dormir, dor de cabeça, mal-estar de estômago, dores de barriga, enjoos.

Muito raros:

Sensação de dormência nas mãos e nos pés, alterações ou pouca sensibilidade..

#### Outros efeitos secundários possíveis:

- Distúrbios do sono, incluindo insónias e pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual
- Depressão
- Problemas respiratórios incluindo tosse persistente e/ou falta de ar ou febre

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

## 5. COMO CONSERVAR LESCOL/LESCOLXL

[A ser completado nacionalmente]

Manter Lescol/Lescol XL fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilizar Lescol/lescol XL após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após [A ser completado nacionalmente]

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Lescol/Lescol XL

- A substância activa é a fluvastatina sódica  
Cada cápsula de Lescol contém 21,06 mg de fluvastatina sódica equivalente a 20 mg de fluvastatina base.  
Cada cápsula de Lescol contém 42,12 mg de fluvastatina sódica equivalente a 40 mg de fluvastatina base.  
Cada comprimido de libertação prolongada de Lescol XL contém 84,24 mg de fluvastatina sódica, equivalente a 80 mg de fluvastatina base.
- Os outros componentes de Lescol 20 mg cápsulas são:

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de Lescol/Lescol XL e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

### Titular de Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

**Lescol/Lescol XL está aprovado nos estados membros da União Europeia com os seguintes nomes:**

Cápsulas 20 mg e 40 mg

| <u>Estado-Membro</u>  | <u>Medicamento</u>              |
|---|---------------------------------|
| Áustria, Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Grécia, Islândia, Irlanda, Itália, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Espanha, Suécia, Reino Unido | Lescol                          |
| Alemanha, Luxemburgo  | Locol                           |
| Áustria   | Fluvastatin Novartis            |
| França  | Fractal                         |
| Alemanha  | Cranoc                          |
| Itália  | Lipaxan, Primesin, Fluvastatina |
| Portugal  | Cardiol, Canef                  |
| Espanha   | Liposit, Vaditon, Digaril,      |

|  |         |
|--|---------|
|  | Lymetel |
|--|---------|

Cápsulas 40 mg

| <u>Estado-Membro</u>                  | <u>Medicamento</u> |
|---------------------------------------|--------------------|
| Bulgária, Estónia, Hungria, Eslovénia | Lescol             |

Comprimidos de libertação prolongada 80 mg

| <u>Estado-Membro</u>  | <u>Medicamento</u>  |
|---|---|
| Estónia, Bulgária, Chipre, República Checa, Grécia, Hungria, Irlanda, Letónia, Lituânia, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia, Reino Unido | Lescol XL   |
| Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega, Suécia   | Lescol Depot  |
| Áustria, Alemanha   | Fluvastatin Novartis  |
| Áustria   | Lescol MR   |
| Bélgica   | Lescol Exel   |
| França  | Lescol LP   |
| Alemanha, Luxemburgo  | Locol   |
| Itália  | Lescol, Lipaxin, Primesin                                     |
| Portugal  | Cardiol XL, Canef   |
| Espanha   | Lescol Prolib, Liposit Prolib, Vaditon Prolib, Digaril Prolib |

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

[A ser completado nacionalmente]