

# **Lovastatina**

**Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.**

**comprimidos**

**10, 20 e 40 mg**

## **I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

### **lovastatina**

Medicamento genérico Lei n°. 9.787, de 1999

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 10 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimidos de 20 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimidos de 40 mg. Embalagem contendo 10 comprimidos.

## **USO ORAL**

### **USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

## **COMPOSIÇÃO**

### **Cada comprimido de 10 mg contém:**

lovastatina..... 10 mg

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

(butilhidroxianisol, lactose, amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).

### **Cada comprimido de 20 mg contém:**

lovastatina..... 20 mg

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

(butilhidroxianisol, lactose, amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, indigotina laca).

### **Cada comprimido de 40 mg contém:**

lovastatina..... 40 mg

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

(butilhidroxianisol, lactose, amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, indigotina laca, amarelo quinoleína laca).

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

## 1. INDICAÇÕES

- Redução dos níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária quando a resposta à dieta e a outras medidas não-farmacológicas isoladas forem inadequadas. A **lovastatina** reduz o colesterol total e o LDL-colesterol e aumenta o HDL-colesterol; portanto, a **lovastatina** reduz a relação colesterol total / HDL-colesterol e LDL- colesterol / HDL-colesterol.
- Redução dos níveis elevados de colesterol em pacientes com hipercolesterolemia combinada e hipertrigliceridemia, quando a hipercolesterolemia for anormalidade mais preocupante.
- Para retardar a progressão da aterosclerose coronariana em pacientes com doenças arterial coronariana.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

“Resposta dos lípides e lipoproteínas plasmáticas à administração de **lovastatina**.” (Bertolami, M. C. et al., 1989); “Efectos de la **lovastatina** em pacientes com hipercolesterolemia (Estudio Multicéntrico).” (Acosta, J., 1992); “Estudo comparativo duplo-cego, randomizado entre provastatina e lovastatina: análise de eficácia e segurança.” (Gianni, S. D. et al., 1994).

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **lovastatina** é a lactona do ácido hidroxílico aberto correspondente na forma inativa, um potente inibidor da síntese endógena do colesterol sendo, portanto, um agente redutor do colesterol.

**Propriedades farmacodinâmicas:** Após a absorção gastrointestinal a **lovastatina** é rapidamente hidrolisada para o hidroxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa uma etapa precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, em estudos clínicos, a **lovastatina** reduziu as concentrações de colesterol plasmático total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) ligadas ao colesterol. Adicionalmente, a **lovastatina** aumentou moderadamente a lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduziu os triglicérides plasmáticos. A forma ativa da **lovastatina** é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA para mevalonato. Em virtude dessa conversão ser uma etapa precoce na biossíntese do colesterol, não se espera que a terapia com a **lovastatina** cause acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é

rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, que participa de muitos processos biossintéticos do organismo. Em estudos com animais, após doses orais, a **lovastatina** demonstrou alta seletividade pelo fígado, onde atinge concentrações substancialmente mais altas do que nos demais tecidos. A **lovastatina** é largamente extraída na primeira passagem pelo fígado, seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga pela bile. A **lovastatina** foi estudada no tratamento de hipercolesterolemia primária, quando a dieta apenas foi insuficiente. A **lovastatina** foi altamente eficaz na redução do LDL-colesterol e colesterol total, nas formas de hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não-familiar, e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado era preocupante. Observou-se marcante resposta em duas semanas, e a resposta terapêutica máxima ocorreu em 4 a 6 semanas. A resposta foi mantida enquanto durou a terapia. Quando a terapia com a **lovastatina** foi interrompida, o nível de colesterol total retornou aos níveis anteriores ao tratamento. A **lovastatina** foi eficaz na hipercolesterolemia primária não-complicada de pacientes com diabetes do tipo I (insulino-dependente) bem controlado ou diabetes do tipo II (não-insulino dependente). As reduções dos lípides plasmáticos foram semelhantes às relatadas em populações não-diabéticas. O controle da glicose não foi afetado adversamente. Em estudos clínicos, a **lovastatina** retardou a progressão da arteriosclerose coronariana, com ou sem terapia concomitante com colestipol.

**Propriedades farmacocinéticas:** Os estudos mostraram os seguintes resultados:

- administrada por via oral, sua absorção é reduzida aproximadamente em 30% quando administrada com estômago vazio.
- a ligação às proteínas é alta (mais de 95%).
- sofre biotransformação rápida, dando por hidrólise vários metabólitos, inclusive a forma ativa, que é o beta-hidroxiácido.
- meia-vida: 3 horas.
- atinge a concentração máxima em 2 a 4 horas.
- duração da ação: 4 a 6 semanas.
- atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária.
- é excretada principalmente (83%) pelas fezes e parcialmente (10%) pela urina.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A **lovastatina** não deve ser utilizada em:

- pacientes com hipersensibilidade à **lovastatina** ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto;
- pacientes com doença hepática ativa ou aumentos persistentes ou inaplicados das transaminases séricas;
- crianças ou adolescentes;
- durante a gravidez e por mulheres lactantes;
- administração concomitante com potentes inibidores da CYP3A4, como por exemplo itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Miopatia/rabdomiólise**

A **lovastatina**, assim como outros inibidores da HMG-CoA reductase, ocasionalmente causa miopatia, manifestada como dor, sensibilidade ou fraqueza musculares com creatina quinase (CK) 10 x acima do limite superior de normalidade (ULN). A miopatia, algumas vezes, tem a forma da rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda, secundária à mioglobínúria, e raras fatalidades ocorreram. O risco de miopatia é elevado em altos níveis de atividade inibitória de HMG-CoA reductase no plasma.

O risco de miopatia/rabdomiólise é elevado pelo uso concomitante de **lovastatina** com o que segue:

*Potentes inibidores de CYP3A4, por exemplo, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da HIV protease ou nefazodona, particularmente com maiores doses de **lovastatina**.*

*Medicamentos de diminuição de lipídio podem causar miopatia quando administrados isolados: genfibrozila, outros fibratos ou doses de diminuição de lipídio ( $\geq$  1g/dia) de niacina, particularmente com maiores doses de lovastatina.*

*Outros medicamentos:*

Ciclosporina ou danazol, particularmente com maiores doses de **lovastatina**

*Amiodarona ou verapamil:* O risco de miopatia/rabdomiólise é elevado quando amiodarona ou verapamil é usado concomitantemente com maiores doses de um membro particularmente relacionado da classe de inibidor de HMG-CoA reductase.

*Ácido fusídico:* O risco de miopatia pode ser elevado quando ácido fusídico é usado concomitantemente com um membro particularmente relacionado da classe de inibidor de HMG-CoA reductase.

Assim como com outros inibidores da HMG-CoA reductase, o risco de miopatia/rabdomiólise é relacionado à dose.

Em um estudo clínico (EXCEL) no qual os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos de interação foram excluídos, houve um caso de miopatia entre 4933 pacientes randomizados para receber **lovastatina** a 20-40mg diariamente durante 48 semanas e 4 entre 1649 pacientes randomizados para receber 80mg diariamente.

Medição de Creatina Quinase

A Creatina Quinase (CK) não deve ser medida após exercício estrênuo ou na presença de qualquer causa alternativa plausível de aumento da CK já que isso torna difícil a interpretação dos valores de CK. Se os níveis de CK forem significativamente elevados na avaliação basal ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), os níveis devem ser medidos novamente dentro de 5 a 7 dias, posteriormente, para confirmar os resultados.

Antes do tratamento

Todos os pacientes iniciando a terapia com **lovastatina**, ou cuja dose de **lovastatina** está sendo elevada, devem ser aconselhados do risco de miopatia e deve-se pedir que relatem imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicadas.

Cuidado deve ser tomado em pacientes com fatores de pré-disposição de rabdomiólise. A fim de estabelecer um valor basal de referência, um nível de CK deve ser medido antes de iniciar um tratamento nas seguintes situações:

- Idosos (idade > 70 anos)
- Disfunção renal
- Hipotireoidismo não controlado
- Histórico pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários
- Histórico anterior de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato
- Abuso de álcool

Nessas situações, o risco de tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício, e monitoramento clínico é recomendado. Se um paciente tiver previamente apresentado um distúrbio muscular recebendo um fibrato ou uma estatina, o tratamento com um membro diferente da classe deve apenas ser iniciado com cuidado. Se os níveis de CK forem significativamente elevados na avaliação basal (> 5 x ULN), o tratamento não deve ser iniciado.

#### Enquanto estiver em tratamento

Se dor, fraqueza ou câibras musculares ocorrerem enquanto um paciente estiver recebendo tratamento com uma estatina, seus níveis de CK devem ser medidos. Se esses níveis forem considerados, na ausência de exercício estrênuo, como sendo significativamente elevados (> 5 x ULN), tratamento deve ser interrompido. Se os sintomas musculares forem severos e causarem desconforto diário, mesmo se os níveis de CK forem < 5 x ULN, a descontinuação do tratamento pode ser considerada. Se houver suspeita de miopatia por qualquer outra razão, o tratamento deve ser descontinuado.

Se os sintomas resolverem-se e os níveis de CK retornarem ao normal, então, a reintrodução da estatina ou introdução de uma estatina alternativa pode ser considerada na dose mais baixa e com monitoramento de perto.

A terapia com **lovastatina** deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes da cirurgia principal eletiva e quando qualquer condição médica ou cirúrgica principal ocorrer.

#### Consequentemente

Lovastatina Comprimido\_VPS02

1. O uso de **lovastatina** concomitantemente com potentes inibidores de CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da HIV protease ou nefazodona) deve ser evitado. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapia com **lovastatina** deve ser suspensa durante o curso do tratamento. O uso concomitante com outros medicamentos marcados como tendo um potente efeito inibitório no CYP3A4 em doses terapêuticas deve ser evitado a menos que os benefícios da terapia combinada superem o risco elevado.
2. A dose de **lovastatina** não deve exceder 20mg diariamente em pacientes recebendo medicação concomitante com ciclosporina, danazol, genfibrozila, outros fibratos ou doses de diminuição de lipídio ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina. O uso combinado de **lovastatina** com genfibrozila deve ser evitado a menos que o benefício da alteração adicional nos níveis lipídicos seja provável de superar o risco elevado dessa combinação medicamentosa. Os benefícios do uso de **lovastatina** em pacientes recebendo outros fibratos, niacina, ciclosporina ou danazol devem ser cuidadosamente ponderados contra os riscos dessas combinações medicamentosas. A adição de fibratos ou niacina à **lovastatina** tipicamente fornece pouca redução adicional no LDL-C, mas reduções adicionais de TG e aumentos adicionais no HDL-C podem ser obtidos. Combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de **lovastatina** foram usadas sem miopatia em estudos clínicos pequenos, de curto prazo com monitoramento cuidadoso.
3. A dose de **lovastatina** não deve exceder 40mg diariamente em pacientes recebendo medicação concomitante com amiodarona ou verapamil. O uso combinado de **lovastatina** em doses maiores de 40mg diariamente com amiodarona ou verapamil deve ser evitado a menos que o benefício clínico seja provável de superar o risco elevado de miopatia.
4. Os pacientes recebendo ácido fusídico e **lovastatina** devem ser monitorados de perto. A suspensão temporária do tratamento com **lovastatina** pode ser considerada.
5. Todos os pacientes iniciando a terapia com **lovastatina**, ou cuja dose de **lovastatina** está sendo elevada, devem ser aconselhados do risco de miopatia e deve-se pedir que relatem imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicadas. A terapia com **lovastatina** deve ser descontinuada imediatamente, se miopatia for diagnosticada ou



*suspeita*. A presença desses sintomas e/ou um nível de CK > 10 vezes o limite superior de normalidade indica miopatia. Em muitos casos, quando os pacientes foram prontamente descontinuados do tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK resolveram-se. Determinações de CK periódicas podem ser consideradas em pacientes começando terapia com lovastatina ou cuja dose está sendo elevada, mas não há garantia que esse monitoramento prevenirá miopatia.

6. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise recebendo terapia com **lovastatina** tiveram histórico médicos complicados, incluindo insuficiência renal comumente como uma consequência de diabetes mellitus de muito tempo. Esses pacientes merecem monitoramento mais rigoroso. A terapia com **lovastatina** deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes da cirurgia principal eletiva e quando qualquer condição médica ou cirúrgica principal ocorrer.

### **Efeitos hepáticos**

Nos estudos clínicos iniciais, aumentos marcantes (a mais de 3 vezes o ULN) nas transaminases ocorreram em poucos pacientes, comumente aparecendo 3 a 12 meses após o início da terapia com **lovastatina**, mas sem o desenvolvimento de icterícia ou outros sinais ou sintomas clínicos. Não há evidência de hipersensibilidade. Uma biopsia hepática foi realizada em um desses pacientes e mostrou leve hepatite focal. Alguns desses pacientes apresentaram testes de função hepática anormais antes da terapia com **lovastatina** e/ou consumiram quantidades substanciais de álcool. Em pacientes nos quais o medicamento foi interrompido ou descontinuado devido às transaminases elevadas, incluindo o paciente que foi submetido à biopsia hepática, os níveis de transaminase caíram lentamente aos níveis de pré-tratamento.

No estudo EXCEL de 48 semanas, realizado em 8.245 pacientes, a incidência de aumentos marcantes (mais de 3 vezes o ULN) nas transaminases séricas no teste sucessivo foi 0,1% para placebo, 0,1% em 20mg/dia, 0,9% em 40mg/dia e 1,5% em 80mg/dia em pacientes recebendo **lovastatina**.

Recomendou-se que os testes de função hepática fossem realizados antes do início da terapia em pacientes com um histórico de doença hepática ou quando, de outra forma, clinicamente indicado. Recomendou-se que os testes de função hepática fossem realizados em todos os pacientes antes do uso de 40mg ou mais, diariamente, e posteriormente quando clinicamente indicado.

Lovastatina Comprimido\_VPS02

Caso os níveis de transaminase sérica aumentassem para mais de três vezes o ULN, o risco potencial de continuar a lovastatina deve ser ponderado contra os benefícios esperados. As medições de transaminase devem ser repetidas prontamente; caso essas elevações sejam persistentes ou progressivas, o medicamento deve ser descontinuado.

Assim como com outros agentes de diminuição de lipídio, elevações moderadas (menos de três vezes o ULN) de transaminases séricas foram relatadas durante a terapia com lovastatina (vide a seção 4.8 Efeitos indesejáveis). Essas alterações apareceram logo após o início da terapia com lovastatina, foram comumente transitórias e não foram acompanhadas por nenhum sintoma; a interrupção do tratamento não foi necessária.

O medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou têm um histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicadas de transaminases séricas é uma contraindicação ao uso de lovastatina.

### **Avaliações oftálmicas**

Na ausência de qualquer terapia com medicamento, um aumento no predomínio de opacidades de cristalino com o tempo é esperado como um resultado do envelhecimento. Dados de longo prazo de estudos clínicos não indicam um efeito adverso de lovastatina nos cristalinos humanos.

### **Doença pulmonar intersticial**

Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial foram relatados com algumas estatinas, especialmente com terapia de longo prazo. Características presentes podem incluir dispneia, tosse não produtiva e deterioração na saúde geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de que um paciente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapia com estatina deve ser descontinuada.

### **Crianças e adolescentes:**

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes menores de 18 anos não foram estabelecidas

### **Idosos**

Em um estudo controlado em pacientes idosos com mais de 60 anos de idade, a eficácia pareceu semelhante àquela observada na população como um todo, e não houve aumento aparente na frequência de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

### **Hipercolesterolemia familiar homozigótica**

Em pacientes com a rara hipercolesterolemia familiar homozigótica, a **lovastatina** foi menos eficaz, possivelmente porque esses pacientes não possuem receptores de LDL funcionais. A **lovastatina** parece ser mais provável de aumentar as transaminases séricas (vide a seção 4.8 Efeitos indesejáveis) nesses pacientes homozigóticos.

### **Hipertrigliceridemia**

A **lovastatina** possui apenas um efeito de diminuição de triglicéride moderado e não é indicada onde a hipertrigliceridemia for a anormalidade de maior preocupação (isto é, hiperlipidemia tipos I, IV e V).

### **Diabetes Mellitus**

Alguma evidência sugere que estatinas como uma classe aumentam a glicose sanguínea em alguns pacientes, com alto risco de diabetes futuras, podem produzir um nível de hiperglicemia onde cuidado formal com diabetes é adequado. Esse risco, entretanto, é superado pela redução no risco vascular com estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para interrupção do tratamento com estatina. Os pacientes correndo risco (glicose em jejum 5,6 a 5,9mmol/L, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, triglicérides elevados, hipertensão) devem ser monitorados clínica e bioquimicamente de acordo com as diretrizes nacionais.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### Interações de CYP3A4

A **lovastatina** é metabolizada por CYP3A4, mas não possui atividade inibitória de CYP3A4; portanto, não é esperado afetar as concentrações plasmáticas de outros medicamentos metabolizados por CYP3A4. Potentes inibidores de CYP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia através da redução da eliminação de lovastatina.

### Interações com medicamentos de diminuição de lipídio que podem causar miopatia quando administrados isolados

O risco de miopatia também é aumentado pelos seguintes medicamentos de diminuição de lipídio que não são potentes inibidores de CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isolados.

### Outras interações medicamentosas

*Ciclosporina ou danazol:* O risco de miopatia/rabdomiólise é elevado pela administração concomitante de ciclosporina ou danazol particularmente com maiores doses de **lovastatina**.

*Amiodarona ou verapamil:* O risco de miopatia/rabdomiólise é elevado quando amiodarona ou verapamil é usado concomitantemente com doses maiores de um membro particularmente relacionado da classe de inibidor da HMG-CoA reductase.

*Ácido fusídico:* O risco de miopatia pode ser elevado quando ácido fusídico é usado concomitantemente com um membro particularmente relacionado da classe de inibidor de HMG-CoA reductase.

### Outras interações

Suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem a CYP3A4 e pode aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados pela CYP3A4. O efeito do consumo típico (um copo de 250ml diariamente) é mínimo (aumento de 34% na atividade inibitória da HMG-CoA reductase plasmática ativa conforme medida pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem relevância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (mais de 1 litro diariamente) aumentam significativamente o nível plasmático da atividade inibitória da HMG-CoA reductase durante a terapia com **lovastatina** e devem ser evitadas.

### Derivados de cumarina

Quando a **lovastatina** e derivados de cumarina são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina pode ser elevado em alguns pacientes. Recomendou-se que em pacientes tomando anticoagulantes, o tempo de protrombina seja determinado antes do início de **lovastatina** e com frequência suficiente durante a terapia inicial para assegurar que nenhuma alteração significativa do tempo de protrombina ocorra. Uma vez que um tempo de protrombina estável tenha sido

documentado, os tempos de protrombina podem ser monitorados em intervalos comumente recomendados para pacientes recebendo anticoagulantes de cumarina. Se a dose de **lovastatina** for alterada, o mesmo procedimento deve ser repetido. A terapia com **lovastatina** não foi associada com sangramento ou com alterações no tempo de protrombina em pacientes que não tomam anticoagulantes.

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

Os comprimidos de **lovastatina** devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de **lovastatina** é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto.

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

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

Características físicas e organolépticas: A **lovastatina** apresenta-se em comprimidos de uso oral, com as seguintes características:

**Lovastatina 10 mg** – comprimido octogonal alaranjado, com gravação L10 em uma das faces e vinco em ambas as faces.

**Lovastatina 20 mg** – comprimido octogonal azulado, com gravação L20 em uma das faces e vinco em ambas as faces.

**Lovastatina 40 mg** – comprimido octogonal esverdeado, com gravação L40 em uma das faces e vinco em ambas as faces.

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

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

O paciente deve iniciar uma dieta padrão para redução do colesterol, antes de receber **lovastatina**, e deve continuar a dieta durante o tratamento com **lovastatina**.

### Hipercolesterolemia

A dose inicial comum é 20mg/dia, administrada como uma única dose com a refeição da noite. Doses diárias únicas administradas com a refeição da noite mostraram ser mais eficazes do que a

mesma dose administrada com a refeição da manhã, talvez porque o colesterol é sintetizado principalmente à noite. Os pacientes com hipercolesterolemia leve à moderada podem ser tratados com uma dose inicial de 10mg de **lovastatina**. Ajustes de dosagem, se exigidos, devem ser feitos em intervalos de não menos de 4 semanas, a um máximo de 80mg diários, administrados em doses únicas ou divididas com as refeições da manhã e da noite. Doses divididas (isto é, duas vezes ao dia) tendem a ser levemente mais eficazes do que doses diárias únicas.

A dosagem de **lovastatina** deve ser reduzida se os níveis de colesterol LDL estiverem abaixo de 75mg/dl (1,94mmol/l) ou níveis de colesterol plasmático total estiverem abaixo de 140mg/dl (3,6mmol/l).

#### Aterosclerose coronária

Nos estudos de aterosclerose coronária, que utilizaram **lovastatina** com ou sem terapia concomitante, as dosagens usadas foram 20 a 80mg diários, administradas em doses únicas ou divididas. Nos dois estudos, que utilização lovastatina isolada, a dose foi reduzida se o colesterol plasmático total tivesse diminuído para abaixo de 110mg/dl (2,85mmol/l) ou se o colesterol LDL tivesse diminuído para abaixo de 80mg/dl (2,1mmol/l), respectivamente.

#### Terapia concomitante

A **lovastatina** é eficaz isoladamente ou em combinação com sequestradores de ácido biliar.

Em pacientes recebendo ciclosporina, danazol, genfibrozila, outros fibratos ou doses de diminuição de lipídio ( $\geq 1$ g/dia) de niacina concomitantemente com **lovastatina**, a dose de **lovastatina** não deve exceder 20mg/dia. Em pacientes recebendo amiodarona ou verapamil concomitante com **lovastatina**, a dose de **lovastatina** não deve exceder 40mg/dia.

#### Dosagem na insuficiência renal

Devido à **lovastatina** não ser excretada significativamente de forma renal, modificação de dosagem não deve ser necessária em pacientes com insuficiência renal moderada.

Em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina  $< 30$ ml/min), as dosagens acima de 20mg/dia devem ser cuidadosamente consideradas e, de consideradas necessárias, implementadas cuidadosamente.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A **lovastatina** é geralmente bem tolerada; para a maioria, os efeitos colaterais foram de natureza leve e transitória.

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados ao medicamento) ocorrendo com uma frequência maior de 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náusea, dispepsia, tontura, visão embaçada, cefaleia, câibras musculares, mialgia, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes recebendo agentes de controle ativo tiveram uma incidência semelhante ou maior de efeitos colaterais gastrintestinais. Outros efeitos colaterais ocorrendo em 0,5 a 1,0% dos pacientes foram: fadiga, prurido, boca seca, insônia, distúrbios do sono e disgeusia.

Miopatia e rabdomiólise foram raramente relatadas.

Na avaliação clínica expandida de 48 semanas de **lovastatina** (estudo EXCEL) comparando a **lovastatina** com placebo, as experiências adversas relatadas foram semelhantes às aquelas dos estudos iniciais e a incidência no medicamento e no placebo não foi estatisticamente diferente.

Os seguintes efeitos colaterais adicionais foram relatados, uma vez que o medicamento foi comercializado: hepatite, icterícia colestática, vômito, anorexia, parestesia, neuropatia periférica, disfunção da memória, distúrbios psíquicos incluindo ansiedade, depressão, disfunção erétil, alopecia, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme, incluindo síndrome de Stevens-Johnson.

Uma síndrome de hipersensibilidade aparente foi raramente relatada, que incluiu uma ou mais das seguintes características: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante à lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, ANA positivo, aumento de ESR, artrite, artralgia, urticária, astenia, fotossensibilidade, febre, rubor, calafrios, dispneia e mal-estar.

Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados com algumas estatinas:

Lovastatina Comprimido\_VPS02

- Distúrbios do sono, incluindo pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual
- Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapia de longo prazo
- Diabetes Mellitus: A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicose sanguínea em jejum  $\geq 5,6\text{mmol/L}$ , IMC  $> 30\text{kg/m}^2$ , triglicérides elevados, histórico de hipertensão).

#### Achados de teste laboratorial

Aumentos marcantes e persistentes de transaminases séricas foram raramente relatados. Outras anormalidades de teste de função hepática incluindo fosfatase alcalina e bilirrubina elevadas foram relatadas. Aumentos nos níveis de CK séricos (atribuíveis à fração não-cardíaca de CK) foram relatados. Estes foram comumente leves e transitórios; elevações marcantes foram raramente relatadas.

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

## **10. SUPERDOSE**

Até que se tenha mais experiência, não é possível recomendar tratamento específico para a superdosagem com **lovastatina**. Devem ser adotadas medidas gerais e a função hepática deve ser monitorizada. A capacidade dialisável da **lovastatina** e dos seus metabólitos em seres humanos não é ainda conhecida. Cinco voluntários humanos sadios receberam dose de até 200 mg de **lovastatina** em uma única dose, sem experiências adversas clinicamente significativas. Foram relatados poucos casos de superdosagem acidental; nenhum paciente apresentou sintomas específicos e todos se recuperaram sem sequelas.

A dose máxima ingerida foi de 5-6 g.

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



### **III. DIZERES LEGAIS**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. M.S.: 1.0047.0393

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Fabricado por:

**Salutas Pharma GmbH**

Barleben – Alemanha

Importado por:

**Sandoz do Brasil Ltda.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), km 87

Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira



### Histórico de Alteração da Bula – Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0282511/13-2	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2013	0282511/13-2	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2013	Versão Inicial	VPS01	10, 20 e 40mg comprimidos.
27/11/2014	---	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	27/11/2014	---	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	27/11/2014	Dizeres legais	VPS02	10, 20 e 40mg comprimidos.