

LESCOL[®] / LESCOL[®] XL
fluvastatina**Formas farmacêuticas e apresentações**

Cápsulas de 20 mg – Embalagens com 14 ou 28 cápsulas.

Cápsulas de 40 mg – Embalagens com 14 ou 28 cápsulas.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 80 mg – Embalagens com 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 9 ANOS)**Composição**

Cada cápsula de LESCOL contém 21,06 mg ou 42,12 mg de fluvastatina sódica, que correspondem a 20 mg ou 40 mg de fluvastatina ácido livre, respectivamente.

Excipientes: estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, talco, celulose microcristalina, amido e carbonato de cálcio.

Cada comprimido de liberação prolongada de LESCOL XL contém 84,24 mg de fluvastatina sódica equivalente a 80 mg de fluvastatina ácido livre.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Ação esperada do medicamento**

LESCOL / LESCOL XL apresenta como substância ativa a fluvastatina, que pertence à classe das estatinas. A fluvastatina é responsável pela redução do colesterol sanguíneo, através do bloqueio de uma enzima envolvida na produção do mesmo.

Adultos e crianças / adolescentes (a partir de 9 anos)

Colesterol e triglicérides são as gorduras mais encontradas no sangue.

O colesterol é produzido principalmente pelo fígado ao passo que a maior parte do triglicérides vem dos alimentos. Altos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C, o colesterol “ruim”) têm sido associados ao aumento do risco de doenças do coração e infarto. Em alguns casos, níveis elevados de colesterol “ruim” no sangue são acompanhados de um aumento moderado do triglicérides e baixos índices de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C, colesterol “bom”). Entretanto, é importante que, quando elevados, tanto o colesterol “ruim” quanto o triglicérides sejam reduzidos. Também pode ser importante que os níveis sanguíneos de colesterol “bom” sejam elevados. Seu médico deve ter sugerido mudanças em sua dieta e estilo de vida a fim de diminuir o colesterol “ruim” e os triglicérides, se elevados, e aumentar o colesterol “bom”. Às vezes, apenas mudanças na dieta e no estilo de vida, não são suficientes para atingir esses objetivos. Seu médico irá portanto, prescrever adicionalmente um tratamento como LESCOL / LESCOL XL.

Adultos

LESCOL / LESCOL XL também diminui a progressão da aterosclerose coronariana que causa o estreitamento e o enrijecimento nas paredes das artérias coronárias e eventualmente sua obstrução.

LESCOL / LESCOL XL pode também ser indicado para prevenção de eventos cardíacos graves adicionais (por ex.: infarto) em pacientes que mantenham doença cardíaca após tratamento por cateterismo.

Cuidados de armazenamento

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

Prazo de validade

A data de validade está impressa no cartucho. Não use o medicamento com o prazo de validade

vencido.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

LESCOL / LESCOL XL é contra-indicado durante a gravidez e para mães que estejam amamentando. Tome as precauções contraceptivas adequadas durante o tratamento com LESCOL / LESCOL XL. Se você engravidar durante o tratamento, pare de tomar LESCOL / LESCOL XL e procure seu médico. Seu médico discutirá com você os potenciais riscos de tomar LESCOL / LESCOL XL durante a gravidez. Se você está amamentando, consulte seu médico antes de tomar LESCOL / LESCOL XL.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

Não há informações sobre os efeitos de LESCOL / LESCOL XL na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Antes de tomar LESCOL / LESCOL XL, seu médico recomendará uma dieta pobre em colesterol. Você deve continuar com esta dieta durante o tratamento com LESCOL / LESCOL XL.

Siga cuidadosamente todas as orientações do seu médico. Elas podem divergir das informações contidas nesta bula.

LESCOL / LESCOL XL é indicado para crianças de 9 anos ou mais. O médico recomendará uma dieta apropriada para a criança.

A dose usual é de 40 a 80 mg por dia sem levar em consideração a idade. Em casos mais amenos, seu médico pode prescrever LESCOL 20 mg uma vez ao dia.

Seu médico dirá exatamente quantas cápsulas ou comprimidos de LESCOL / LESCOL XL você deverá tomar.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico poderá sugerir uma dose maior ou menor.

LESCOL / LESCOL XL pode ser administrado com ou sem alimentação.

Tome LESCOL à noite ou na hora de dormir ou LESCOL XL a qualquer hora do dia, durante ou após as refeições, e engula as cápsulas ou os comprimidos inteiros com um copo de água.

Se você se esquecer de tomar o medicamento, tome assim que lembrar, a não ser que faltarem menos de 4 horas para a próxima dose. Nesse caso, tome apenas a próxima dose no horário usual. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose que você se esqueceu.

Se você tomou acidentalmente mais LESCOL / LESCOL XL do que deveria, **avise seu médico imediatamente**. Você pode necessitar de auxílio médico.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Lembre-se que LESCOL / LESCOL XL não irá curar sua condição, apenas ajudará a controlá-la.

Portanto, você deverá continuar tomando LESCOL / LESCOL XL conforme prescrito a fim de manter os níveis de colesterol “ruim” baixos. Seus níveis de colesterol devem ser checados regularmente. Para manter os benefícios do tratamento, você não deverá interromper o tratamento com LESCOL / LESCOL XL, a menos que seja orientado pelo seu médico.

Reações adversas

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

LESCOL / LESCOL XL pode causar algumas reações adversas em algumas pessoas.

Alguns efeitos adversos raros ou muito raros podem ser sérios:

- Se você apresentar dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicadas podem ser sinais potenciais de lesão muscular grave, que poderá ser evitada se seu médico interromper seu

tratamento o mais rápido possível. Estas reações também podem ocorrer com outras drogas da mesma classe do LESCOL / LESCOL XL (estatinas).

- Se você apresentar cansaço ou febre, amarelamento da pele e dos olhos, escurecimento da urina (sinais de hepatite).
- Se você apresentar sinais de reações na pele, como erupções cutâneas (*rash*), urticária, vermelhidão, coceira, inchaço da face, pálpebras e lábios.
- Se você apresentar inchaço, dificuldade para respirar, tontura (sinais de reação alérgica grave).
- Se você apresentar manchas roxas ou sangrar mais facilmente que o normal (sinais de redução do número de plaquetas).
- Se você apresentar lesões avermelhadas ou arroxeadas na pele (sinais de inflamação dos vasos sanguíneos).
- Se você apresentar erupção cutânea (*rash*) com vermelhidão, principalmente na face, acompanhada por cansaço, febre, náuseas, perda de apetite (sinais de reações semelhantes ao lúpus eritematoso).
- Se você apresentar dor intensa na parte superior do estômago (sinais de inflamação no pâncreas).

Se você apresentar qualquer um dos efeitos acima, avise seu médico imediatamente.

Outros efeitos adversos:

Comuns (afetam de 1 a 10 em cada 100 pacientes): Dificuldade para dormir, dor de cabeça, desconforto estomacal, dor abdominal, náuseas.

Muito raros (afetam menos de 1 em cada 10.000 pacientes): Formigamento ou dormência das mãos ou dos pés, sensibilidade alterada ou diminuída.

Se algum desses efeitos afetar você gravemente, avise seu médico.

Se você apresentar qualquer outro efeito adverso não descrito nesta bula, por favor, informe seu médico ou farmacêutico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, mesmo aqueles não prescritos por um médico, antes do início ou durante o tratamento.

LESCOL / LESCOL XL pode ser administrado sozinho ou com outro medicamento redutor de colesterol prescrito pelo seu médico.

Após tomar uma resina (por ex.: colestiramina) espere pelo menos 4 horas antes de tomar LESCOL / LESCOL XL.

Informe ao seu médico se estiver fazendo uso de:

- ciclosporina (medicamento usado para suprimir o sistema imune);
- fibratos (por ex.: genfibrozila), ácido nicotínico ou seqüestrantes de ácidos biliares (medicamentos usados para reduzir os níveis do colesterol “ruim”);
- fluconazol (medicamento usado para tratar infecções fúngicas);
- rifampicina (antibiótico);
- fenitoína (medicamento usado para tratar epilepsia);
- anticoagulantes orais como a varfarina (medicamentos usados para diminuir a coagulação sanguínea);
- glibenclamida (medicamento usado para tratar diabetes);
- colchicina.

Contra-indicações e precauções

LESCOL / LESCOL XL é contra-indicado se você:

- tem alergia (hipersensibilidade) à fluvastatina ou a quaisquer outros componentes das fórmulas;
- tem doença hepática ativa ou elevação persistente e inexplicada nos valores das transaminases hepáticas;
- está grávida ou amamentando;
- tem menos de 9 anos;
- tem mais de 70 anos de idade, seu médico irá considerar se você tem fatores de risco para doenças musculares, o que pode requerer exames de sangue específicos.

Se você acha que pode ser alérgico, fale com seu médico.

Tenha cuidado especial com LESCOL / LESCOL XL se você:

- tem doença hepática. Testes de função hepática serão feitos normalmente antes de iniciar o tratamento com LESCOL / LESCOL XL, após aumento de dose e em intervalos diversos, durante o tratamento para verificar efeitos indesejáveis.
- sofre de doenças renais;
- sofre de doenças tireoideanas;
- tem histórico de distúrbios musculares;
- já teve problemas musculares com outros agentes redutores de lipídeos;
- consome álcool regularmente em grandes quantidades.

Sob estas circunstâncias, seu médico solicitará exames de sangue antes de prescrever LESCOL / LESCOL XL.

Se alguma dessas situações se aplicar a você, seu médico deverá ser informado, antes de tomar LESCOL / LESCOL XL.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

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

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

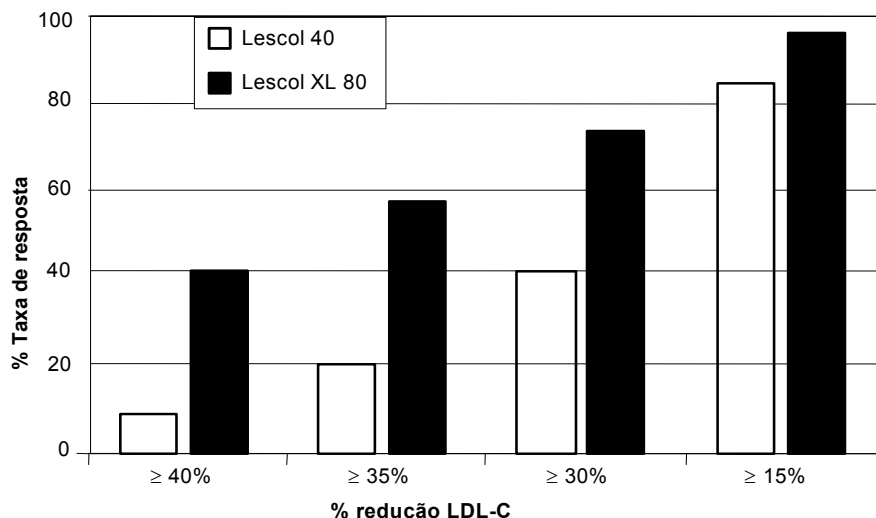
LESCOL / LESCOL XL reduz o colesterol total (total-C), o colesterol LDL (LDL-C), a apolipoproteína B (apo-B) e os triglicérides (TG); e aumenta o colesterol HDL (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é bem estabelecida dentro de 2 semanas, e a resposta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

Em três estudos multicêntricos, duplo-cegos, ativo-controlados, em cerca de 1700 pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, LESCOL XL 80 mg foi comparado a LESCOL 40 mg administrado na hora de dormir ou duas vezes ao dia, por mais de 24 semanas de tratamento.

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

Figura 1

Taxa de resposta por faixa de percentual de redução de LDL-C na semana 4.
(Resultados são coletados da 3ª dose mais elevada nos estudos comparativos)



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

Tabela 1

Porcentagem média de mudança basal após 24 semanas (todos pacientes).

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

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

Tabela 2

Porcentagem média de mudança basal após 24 semanas (Dislipidemia primária mista).

Dose	Total-C	LDL-C	HDL-C	Apo-B	TG
Lescol 40	- 17%	- 23%	+ 7%	- 17%	- 18%
Lescol XL 80	- 24%	- 33%	+ 13%	- 24%	- 25%

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

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

No Estudo de Prevenção com Intervenção de LESCOL (LIPS), o efeito da fluvastatina nos eventos

cardíacos maiores (ECM) foi avaliado em pacientes: homens e mulheres (18 a 80 anos) com doença coronariana e uma ampla variação dos níveis de colesterol (estado basal CT: 135-271 mg/dL ou 3,5-7,0 mmol/L). Neste estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, administrou-se a fluvastatina (N= 844) 80 mg por dia por mais de 4 anos. O risco do primeiro evento cardíaco foi significativamente reduzido em 22% (p= 0,013) quando comparado ao placebo (N= 833). Estes efeitos benéficos foram particularmente notados em pacientes diabéticos e em pacientes com doenças multivasculares. A terapia com fluvastatina reduziu o risco de morte cardíaca e/ou infarto do miocárdio em 31% (p= 0,065).

População pediátrica

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

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

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

Os principais critérios de exclusão foram pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica; formas secundárias de dislipoproteinemia; níveis plasmáticos de triglicérides > 600 mg/dL; ALT (TGP), AST (TGO) ou níveis de creatinina > 1,5 x LSN; CK plasmática ou TSH plasmático > 2 x LSN; IMC > 30 kg/m².

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

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

Tabela 3

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

Estudo ZA01 (pré-púbere)	Início N = 29		24 meses N = 27		% média de variação em relação ao início (95% IC) N = 27
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	
Colesterol-LDL [média (DP)]	224,46 (54,18)	5,8 (1,4)	162,54 (58,05)	4,2 (1,5)	-27,0% (-34,7%, -19,4%)
Colesterol total [média (DP)]	297,99 (54,18)	7,7 (1,4)	228,33 (58,05)	5,9 (1,5)	-21,1% (-26,8%, -15,4%)
Colesterol-HDL [média (DP)]	54,18 (11,61)	1,4 (0,3)	54,18 (15,48)	1,4 (0,4)	1,3% (-8,0%, 10,7%)
Triglicérides [mediana (faixa)]	70,80 (35,40-221,25)	0,8 (0,4-2,5)	61,95 (35,4-247,80)	0,7 (0,4-2,8)	-7,0% (-22,1%, 8,0%)
Estudo 2301 (pré-púbere, puberal e pós-púbere)	Início N = 84		24 meses N = 84		% média de variação em relação ao início (95% IC) N = 84
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	
Colesterol-LDL [média (DP)]	232,20 (49,15)	6,0 (1,27)	158,67 (44,12)	4,1 (1,14)	-30,5% (-34,8%, -26,2%)
Colesterol total [média (DP)]	297,99 (51,47)	7,7 (1,33)	224,46 (44,89)	5,8 (1,16)	-23,6% (-27,2%, -19,9%)
Colesterol-HDL [média (DP)]	46,44 (8,90)	1,2 (0,23)	50,31 (8,90)	1,3 (0,23)	5,0% (1,6%, 8,5%)
Triglicérides [mediana (faixa)]	82,31 (44,25-265,50)	0,93 (0,5-3,0)	74,34 (35,4-212,40)	0,84 (0,4-2,4)	-5,2% (-13,2%, 2,7%)

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

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

Farmacocinética

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

A fluvastatina é principalmente metabolizada no fígado. Os principais componentes circulantes no sangue são a fluvastatina e o metabólito farmacologicamente inativo, o ácido N-desisopropilpropiónico. Os metabólitos hidroxilados têm atividade farmacológica mas não apresentam circulação sistêmica. As vias do metabolismo hepático da fluvastatina em humanos têm sido completamente elucidadas. Existem várias vias alternativas à via do citocromo P450 (CYP450) para biotransformação da fluvastatina e dessa forma o metabolismo da fluvastatina é relativamente insensível à inibição do CYP450, a principal causa das interações medicamentosas. Vários estudos *in vitro* detalhados reportaram o potencial inibitório da fluvastatina nas isoenzimas CYP comuns. A fluvastatina inibiu apenas o metabolismo de compostos que são metabolizados pelo CYP2C9. Apesar do potencial que existe para interação competitiva entre fluvastatina e compostos que são substratos do CYP2C9, como diclofenaco, fenitoína, tolbutamida e varfarina, os dados clínicos indicaram que este evento é improvável.

Eliminação

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

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

Características em pacientes

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

Como a fluvastatina é eliminada principalmente pela via biliar, e está sujeita a metabolismo pré-sistêmico significativo, existe potencial para o acúmulo do fármaco em pacientes com insuficiência hepática (veja “Contra-indicações” e “Precauções e advertências”).

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

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

Toxicidade de dose repetida

A segurança da fluvastatina foi extensivamente investigada em estudos de toxicidade em ratos, coelhos, cães, macacos, camundongos e *hamsters*. Identificou-se uma variedade de alterações que são comuns aos inibidores da HMG-CoA redutase, por exemplo: hiperplasia e hiperqueratose de estômago não-glandular de roedores; catarata em cães; miopatia em roedores; alterações hepáticas leves na maioria dos animais de laboratório com alterações na vesícula biliar em cães, macacos e *hamsters*, aumento de peso da tireóide de ratos; e degeneração testicular em *hamsters*. A fluvastatina não está relacionada a alterações degenerativas e vasculares do sistema nervoso central relatadas em cães que utilizaram outros membros desta classe de compostos.

Carcinogenicidade

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

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

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

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

Mutagenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

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

Um segundo estudo com doses de 2; 6; 12 e 24 mg/kg por dia, durante o término da gestação e o início da lactação, revelou efeitos similares aos causados por cardiotoxicidade, sob administração

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

Indicações

Dislipidemia

Adultos

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

População pediátrica

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

Outras indicações

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

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

Contra-indicações

LESCOL / LESCOL XL é contra-indicado:

- *Em pacientes com hipersensibilidade conhecida à fluvastatina ou a qualquer dos componentes das fórmulas;*
- *Em pacientes com doença hepática ativa, ou não esclarecida, com elevações persistentes das transaminases séricas;*
- *Durante a gravidez e lactação (veja "Precauções e advertências").*

Precauções e advertências

Função hepática

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

Deve-se ter cuidado ao administrar LESCOL / LESCOL XL a pacientes com história de hepatopatia ou de ingestão de grande quantidade de álcool.

Sistema músculo-esquelético

Miopatia foi raramente registrada, enquanto miosite e rabiomiólise foram registradas muito raramente em pacientes que receberam fluvastatina. Em pacientes com mialgias difusas inexplicadas, hipersensibilidade muscular ou fraqueza muscular, e/ou elevação acentuada dos valores de creatinoquinase (CK), deve ser considerada a presença de miopatia, miosite ou

rabdomiólise. Os pacientes devem ser alertados a reportar imediatamente ao médico casos inexplicados de dor muscular, hipersensibilidade muscular ou fraqueza muscular, particularmente se acompanhadas por fraqueza e febre.

Medida da creatinoquinase

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

Antes do tratamento

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

- Insuficiência renal;
- Hipotireoidismo;
- Histórico pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários;
- Histórico prévio de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato;
- Abuso do álcool;
- Em idosos (idade > 70 anos), a necessidade de tal medição deve ser considerada, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para rabdomiólise.

Nessas situações, o risco do tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício e é recomendada a monitorização clínica. Se os níveis da CK estiverem significativamente elevados antes do início do tratamento (> 5x LSN), eles devem ser medidos novamente após 5 a 7 dias para confirmar os resultados. Se os níveis da CK ainda estiverem significativamente elevados (> 5x LSN), o tratamento não deve ser iniciado.

Durante o tratamento

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

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

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

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

População pediátrica

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

A fluvastatina foi investigada apenas em crianças com 9 anos ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (veja "Farmacodinâmica").

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

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

Gravidez e lactação

(veja “Contra-indicações”)

Uma vez que os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a síntese do colesterol e, possivelmente, de outras substâncias biologicamente ativas derivadas do colesterol, eles podem causar dano fetal quando administrados a mulheres grávidas. Portanto, LESCOL / LESCOL XL é contra-indicado durante a gravidez.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos efetivos. Se a paciente engravidar durante o tratamento, LESCOL / LESCOL XL deve ser descontinuado. LESCOL / LESCOL XL é contra-indicado a mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

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

Interações Medicamentosas

Interações com alimentos

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

Interações com fármacos

Efeito de outros fármacos sobre a fluvastatina

Derivados do ácido fibríco (fibratos) e niacina (ácido niacínico)

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

itraconazol e eritromicina

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

fluconazol

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

ciclosporina

Estudos em pacientes que foram submetidos a transplante renal indicaram que a biodisponibilidade da fluvastatina (acima de 40 mg/dia) não é elevada de maneira clinicamente relevante em pacientes sob tratamento com regimes estáveis de ciclosporina. Num estudo onde LESCOL XL (80 mg de fluvastatina) foi administrado a pacientes transplantados renais e tratados com regime estável de ciclosporina mostrou que a exposição a fluvastatina (AUC) e a concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) foram aumentadas em 2 vezes quando comparadas aos dados

históricos de voluntários sadios. Embora esse aumento nos níveis de fluvastatina não tenha sido clinicamente significativo, esta combinação deve ser utilizada com precaução (veja “Precauções e advertências”).

Sequestrantes dos ácidos biliares

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

rifampicina

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

Antagonistas do receptor H₂ da histamina e inibidores da bomba de prótons

A administração concomitante de fluvastatina com cimetidina, ranitidina ou omeprazol, resulta no aumento da biodisponibilidade da fluvastatina, o que, entretanto, não apresenta relevância clínica. Como estudos adicionais de interação não foram realizados, espera-se que outros antagonistas dos receptores H₂ / inibidores da bomba de prótons, sejam improváveis de afetar a biodisponibilidade da fluvastatina.

fenitoína

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

Agentes cardiovasculares

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

Efeito de fluvastatina sobre outros fármacos

ciclosporina

Tanto LESCOL (40 mg de fluvastatina) quanto LESCOL XL (80 mg de fluvastatina) não apresentaram efeitos na biodisponibilidade da ciclosporina quando co-administrados (veja “Efeitos de outras drogas sobre a fluvastatina”).

colchicina

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

fenitoína

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

varfarina e outros derivados cumarínicos

Em voluntários sadios, o uso da fluvastatina e varfarina (dose única) não teve influência adversa nos níveis plasmáticos da varfarina e tempos de protrombina, comparado à varfarina isoladamente. Entretanto, incidências isoladas de episódios de sangramento e/ou aumento nos

tempos de protrombina têm sido relatados muito raramente em pacientes recebendo fluvastatina concomitantemente com varfarina ou outros derivados cumarínicos. Recomenda-se que os tempos de protrombina sejam monitorados quando o tratamento com fluvastatina for iniciado, descontinuado, ou na ocorrência de mudança de dose, nos pacientes recebendo varfarina ou outros derivados cumarínicos.

Agentes antidiabéticos orais

Para pacientes recebendo sulfoniluréias orais (glibenclamida [gliburida], tolbutamida) para tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2, a adição de fluvastatina não leva a mudanças clinicamente significativas no controle da glicemia.

Em pacientes diabéticos tratados com glibenclamida (n = 32), a administração de fluvastatina (40 mg duas vezes ao dia por 14 dias) aumentou a C_{máx}, a AUC e a t_{1/2} médias da glibenclamida em 50%, 69% e 121%, respectivamente. A glibenclamida (5 a 20 mg diariamente) aumentou a C_{máx} e AUC médias da fluvastatina em 44% e 51%, respectivamente. Nesse estudo não houve alterações nos níveis de glicose, insulina e peptídeo-C. Entretanto, pacientes em terapia concomitante de glibenclamida com fluvastatina devem ser monitorados apropriadamente quando as doses de fluvastatina forem aumentadas para 80 mg por dia.

Reações adversas

As reações adversas (vide Tabela 4) estão dispostas das mais freqüentes para as menos e estimadas da seguinte forma: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de freqüência, as reações adversas aparecem em ordem decrescente de gravidade.

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

Tabela 4

Distúrbios no sangue e no sistema linfático	
Muito raro	Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raro	Reações anafiláticas
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Insônia
Distúrbios no sistema nervoso	
Comum	Cefaléia
Muito raros	Parestesia, disestesia, hipoestesia, também conhecida por estar associada a distúrbios hiperlipidêmicos subjacentes
Distúrbios vasculares	
Muito raro	Vasculites
Distúrbios gastrintestinais	
Comum	Dispepsia, dor abdominal, náusea
Muito raro	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	
Muito raro	Hepatite
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	
Raros	Reações de hipersensibilidade como erupção cutânea e urticária
Muito raro	Outras reações na pele (por ex.: eczema, dermatite, exantema), edema na face, angioedema
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conectivos	
Raros	Mialgia, fraqueza muscular, miopatia
Muito raros	Rabdomiólise, miosite, reações semelhantes ao lúpus eritematoso

População pediátrica

Os perfis de segurança da fluvastatina, em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia

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

Achados laboratoriais

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

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

Posologia

LESCOL pode ser administrado à noite ou na hora de dormir, sem levar em consideração as refeições. LESCOL XL pode ser administrado em dose única a qualquer hora do dia com ou sem alimento. LESCOL / LESCOL XL deve ser engolido inteiro com um copo de água. O efeito máximo de diminuição dos lipídeos, com uma dose administrada do fármaco, é alcançado dentro de 4 semanas.

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

Adultos

Antes de iniciar o tratamento com LESCOL / LESCOL XL, o paciente deve ser submetido à uma dieta padrão para reduzir o colesterol. A terapia dietética deve continuar durante o tratamento.

A dose inicial recomendada é 40 mg (1 cápsula de LESCOL 40 mg uma vez ao dia) ou 80 mg (1 comprimido de LESCOL XL 80 mg uma vez ao dia ou 1 cápsula de LESCOL 40 mg duas vezes ao dia). A dose de 20 mg de fluvastatina (1 cápsula de LESCOL 20 mg) pode ser adequada em casos leves. As doses iniciais devem ser individualizadas de acordo com o estado basal de níveis de LDL-C e depois a dose recomendada da terapia deve ser atingida.

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

LESCOL / LESCOL XL é eficaz em monoterapia. Existem dados que comprovam a eficácia e a segurança da fluvastatina em combinação com ácido nicotínico, colestiramina ou fibratos (veja "Interações Medicamentosas").

População pediátrica

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

A dose inicial recomendada é 40 mg (1 cápsula de LESCOL 40 mg uma vez ao dia) ou 80 mg (1 comprimido de LESCOL XL 80 mg uma vez ao dia ou 1 cápsula de LESCOL 40 mg duas vezes ao dia). A dose de 20 mg de fluvastatina (1 cápsula de LESCOL 20 mg) pode ser adequada em casos leves. As doses iniciais devem ser individualizadas de acordo com o estado basal de níveis de LDL-C e depois a dose recomendada da terapia deve ser atingida.

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

Pacientes com função renal comprometida

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

Pacientes com função hepática comprometida

LESCOL / LESCOL XL é contra-indicado a pacientes com doença hepática ativa, ou não esclarecida, com elevações persistentes das transaminases séricas (veja “Contra-indicações” e “Precauções e advertências”).

Idosos

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

Superdose

Em estudos placebo-controlados incluindo 40 pacientes com hipercolesterolemia, doses acima de 320 mg/dia (n = 7 por grupo de dose) administradas como comprimidos de LESCOL XL 80 mg por mais de duas semanas foram bem toleradas. Nenhuma recomendação específica a respeito do tratamento de superdose pode ser feita. Se uma superdose ocorrer, deverá ser tratada sintomaticamente, e quando necessárias medidas de suporte deverão ser tomadas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg MS: 1.0068.0041

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade – Vide cartucho.



Comprimidos:

Fabricado por: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Barcelona, Espanha.

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

Cápsulas:

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

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

BPI 07.05.08

Tracking number: 2008-PSB/GLC-0133-s