

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluvastatina Generis 20 mg cápsulas

Fluvastatina Generis 40 mg cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: fluvastatina (sob a forma de fluvastatina sódica).

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

### 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 exemplo: 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

Posologia

Adultos

Dislipidemia

Antes de iniciar o tratamento com Fluvastatina Generis 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 objetivo 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  $\geq$  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, 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.

Fluvastatina Generis é eficaz em monoterapia. Quando Fluvastatina Generis é usada 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 coadministração 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 Fluvastatina Generis 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 Fluvastatina Generis 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 objetivo terapêutico a atingir. A dose máxima diária administrada é de 80 mg.

O uso de fluvastatina em associação com o ácido nicotínico, colestiramina, ou fibratos em crianças e adolescentes não foi estudado quer com Fluvastatina Generis cápsulas 40 mg duas vezes por dia ou com um comprimido de Fluvastatina Generis 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.

Fluvastatina Generis apenas foi estudada em crianças com 9 ou mais anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Disfunção renal

Fluvastatina Generis é depurada 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

Fluvastatina Generis está contraindicada em doentes com doença hepática ativa ou elevações inexplicadas e persistentes das transaminases séricas (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### População idosa

Não são necessários ajustes posológicos nesta população.

#### Modo de administração

Fluvastatina Generis cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos e devem ser engolidas inteiras com um copo de água.

### 4.3 Contraindicações

Fluvastatina Generis está contraindicada em doentes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- com doença hepática ativa 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

Casos pós-comercialização de insuficiência hepática fatais e não-fatais foram notificados com algumas estatinas, incluindo Fluvastatina Generis. Embora não tenha sido determinada uma relação causal com o tratamento com Fluvastatina Generis, os doentes devem ser aconselhados a relatar quaisquer sintomas ou sinais potenciais de insuficiência hepática (ex.: náuseas, vômitos, perda de apetite, icterícia, função cerebral comprometida, nódoas negras ou hemorragia fácil), e a interrupção do tratamento deve ser considerada.

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 de 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 Fluvastatina Generis é administrada 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.

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM – immune-mediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

#### Interações com Ácido fusídico

Fluvastatina Generis não deve ser co-administrado com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos 7 dias seguintes à interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em doentes para os quais é considerado essencial a utilização de ácido fusídico sistémico, o tratamento com estatinas deve ser interrompido enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes tratados conjuntamente com ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediatamente caso venha a manifestar quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade muscular dolorosa.

A terapêutica com estatinas pode ser re-introduzida 7 dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excecionais, em que é necessária a utilização prolongada de ácido fusídico sistémico, por ex.: no tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de Fluvastatina Generis e ácido fusídico apenas deverá ser considerada caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

#### Determinação da creatina quinase

Não existe evidência atual 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 efetuada 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 fatores 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
- Sepsis
- Hipotensão
- Exercício excessivo do músculo
- Grande cirurgia
- Distúrbios metabólicos, endócrinos ou de eletrólitos graves
- Nos idosos (idade > 70 anos), a necessidade de tal determinação deve ser considerada, de acordo com a presença de outros fatores 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 miopatia em doentes medicados com fármacos imunossuppressores (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.

Fluvastatina Generis deve ser usada 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.

#### Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

#### 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 fluvastatina 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-puberdade, 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.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### 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 redutase 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 fluvastatina comprimidos (80 mg de fluvastatina) foram administrados a doentes transplantados renais medicados com um regime estável de ciclosporina, mostraram que a exposição à fluvastatina (AUC) e a concentração máxima (C<sub>max</sub>) 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.

Fluvastatina cápsulas (40 mg de fluvastatina) não teve 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 (rifanpin) resultou numa redução da biodisponibilidade da fluvastatina de cerca de 50%. Apesar de atualmente 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 exemplo: tratamento da tuberculose), deve ser efetuado 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<sub>max</sub> média, AUC, e t<sub>1/2</sub> da glibenclamida em aproximadamente 50%, 69% e 121%, respetivamente. A glibenclamida (5 a 20 mg por dia) aumentou os valores médios de C<sub>max</sub> e AUC da fluvastatina em 44% e 51%, respetivamente. 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 exemplo colestiramina) para evitar uma interação significativa devido à ligação do fármaco à resina.

#### Fluconazol

A administração de fluvastatina a voluntários saudáveis previamente tratados com fluconazol (inibidor do CYP2C9) 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 recetores H<sub>2</sub> da histamina e inibidores da bomba de prótons

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 coadministração com fluvastatina é relativamente pequena e clinicamente não significativa. Assim a monitorização regular dos níveis plasmáticos de fenitoína é suficiente durante a coadministração com fluvastatina.

#### Agentes cardiovasculares

Não ocorrem interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a fluvastatina é administrada concomitantemente com propranolol, digoxina, losartan, clopidogrel 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 exemplo cetoconazol, ciclosporina) alterem a biodisponibilidade da fluvastatina.

#### Ácido fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado com a administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (seja farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) é ainda desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes tratados com esta associação.

Se a terapêutica com ácido fusídico sistémico for necessária, o tratamento com Fluvastatina Generis deve ser interrompido enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

#### 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Mulher em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz.

Se uma doente engravidar enquanto toma Fluvastatina Generis, deve interromper a terapêutica.

#### 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 ativas derivadas do colesterol, podem ser nocivos para o feto quando administrados a mulheres grávidas. Por este motivo, Fluvastatina Generis está contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

#### Amamentação

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.

Fluvastatina Generis está contraindicada em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Em estudos com animais não foram observados efeitos na fertilidade masculina e feminina.

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com as Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas estão indicadas por frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, também é apresentada para cada reação adversa ao medicamento, a categoria de frequência correspondente, utilizando a seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas ao medicamento

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, urticária)
	Muito raros	Reação anafilática
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias
	Muito raros	Parestesia, disestesia, hipoestesia, que também se sabe estarem associadas com as alterações hiperlipidémicas subjacentes
Vasculopatias	Muito raros	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecido*	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, dispepsia, dor abdominal
	Muito raros	Pancreatite
	Desconhecido	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raros	Angioedema, edema facial e outras reações cutâneas

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Raros

(por exemplo: eczema, dermatite, exantema bolhoso).  
Mialgia, fraqueza muscular, miopatia

Muito raros

Rabdomiólise, reações do tipo lúpus eritematoso, miosite

Desconhecido

Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4).  
Disfunção erétil

Doenças do sistema reprodutivo e da mama Desconhecido\*  
Exames complementares de diagnóstico Frequentes

Creatina fosfoquinase aumentada, aumento de transaminases no sangue

\*Com base na experiência pós-comercialização com Fluvastatina Generis, através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Estas reações são notificadas voluntariamente numa população de dimensão incerta, não é possível estimar a sua frequência, por este motivo são classificadas como desconhecidas.

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com algumas estatinas:

- Distúrbios do sono, incluindo insónia e pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual
- Depressão
- Diabetes mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicerídeos aumentados, história de hipertensão).
- Tendinopatia, por vezes complicada por rutura do tendão.

#### 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

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

superior normal em 0,2% de doentes tratados com fluvastatina cápsulas 20 mg/dia; 1,5% a 1,8% em doentes tratados com fluvastatina cápsulas 40 mg/dia; 1,9% em doentes tratados com comprimidos 80 mg/dia e em 2,7% a 4,9% em doentes tratados com fluvastatina 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.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Até à data existe uma experiência limitada com a sobredosagem de fluvastatina. Não está disponível um tratamento específico para sobredosagem de fluvastatina. 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: 3.7 - Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos, código ATC: C10AA04

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 esteroides, 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 atividade farmacológica. A inibição da biossíntese do colesterol reduz o seu nível nas células hepáticas, o que estimula a síntese de recetores 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.

Fluvastatina 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, fluvastatina 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).

Fluvastatina foi administrada a mais de 800 doentes em três estudos principais de 24 semanas de duração do tratamento ativo e comparado com fluvastatina 40 mg uma ou duas vezes por dia. Quando administrado como uma dose única diária de 80 mg, fluvastatina 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 (fluvastatina cápsulas) e controlo ativo (fluvastatina comprimidos de libertação prolongada)

Dose	C-Total		TG		C-LDL		Apo B		C-HDL	
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ
Todos os doentes										
Fluvastatina 20 mg <sup>1</sup>	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatina 40 mg <sup>1</sup>	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatina 40 mg duas vezes por dia <sup>1</sup>	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatina 80 mg <sup>2</sup>	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
TG Basais ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatina 20 mg <sup>1</sup>	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatina 40 mg <sup>1</sup>	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatina 40 mg duas vezes por dia <sup>1</sup>	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatina 80 mg <sup>2</sup>	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

1 Dados de 12 estudos controlados por placebo com fluvastatina cápsulas

2 Dados de três estudos controlados de 24-semanas com fluvastatina comprimidos de libertação prolongada 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 direta 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 objetivo 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 multivaso.

#### População pediátrica

Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica

A segurança e eficácia de fluvastatina em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 9-16 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, foram avaliadas 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 fluvastatina cápsulas (20 mg/dia a 40 mg, duas vezes/dia) quer de fluvastatina comprimidos de libertação prolongada (80 mg, 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 fluvastatina 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 objetivo 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 fatores de risco para doença cardíaca coronária, ou C-LDL > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) e um defeito comprovado do recetor 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 fluvastatina 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 fluvastatina 80 mg) para atingir um objetivo 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 fluvastatina de 20 a 80 mg por dia diminuíram os valores plasmáticos de C-total e C-LDL em 21% e 27%, respetivamente. 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 fluvastatina 20 a 80 mg por dia diminuíram os valores plasmáticos de C-total e C-LDL em 22% e 28%, respetivamente. 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), foi titulada até uma dose máxima diária de 80 mg. No endpoint do estudo, 26 a 30% dos doentes em ambos os estudos atingiram o objetivo 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 fluvastatina, e em comparação com as cápsulas, a taxa de absorção da fluvastatina é quase 60% mais lenta enquanto 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 atua 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 afetada 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 inativo ácido N-desisopropil-propiónico. Os metabolitos hidroxilados têm atividade farmacológica, mas não se encontram presentes na circulação sistêmica. 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 interação 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 interação não é provável.

#### Eliminação

Após a administração de 3H-fluvastatina a voluntários saudáveis, cerca de 6% da radioatividade foi excretada na urina e 93% nas fezes, contribuindo a fluvastatina com menos de 2% da radioatividade 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 fluvastatina 40 mg, a semivida 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-sistêmica, 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 ação 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



APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

em animais não sugerem um potencial embriotóxico e teratogénico para a fluvastatina.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Excipientes

Manitol

Talco

Estearato de magnésio

Revestimento

Gelatina

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alu/PVC-Alu-oPA.

Embalagens de 14, 28 ou 56 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

APROVADO EM

13-11-2020

INFARMED

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.  
Rua João de Deus, 19  
2700-487 Amadora  
Portugal

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

Fluvastatina Generis 20 mg cápsulas

N.º de registo: 5219407 – 14 cápsulas, 20 mg, blister Alu/PVC-Alu-oPA

N.º de registo: 5219415 – 28 cápsulas, 20 mg, blister Alu/PVC-Alu-oPA

N.º de registo: 5219423 – 56 cápsulas, 20 mg, blister Alu/PVC-Alu-oPA

Fluvastatina Generis 40 mg cápsulas

N.º de registo: 5219431 – 14 cápsulas, 40 mg, blister Alu/PVC-Alu-oPA

N.º de registo: 5219449 – 28 cápsulas, 40 mg, blister Alu/PVC-Alu-oPA

N.º de registo: 5219456 – 56 cápsulas, 40 mg, blister Alu/PVC-Alu-oPA

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO