

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lovastatina Jaba 20 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de lovastatina como substância ativa.

Excipientes com efeito conhecido:
Lactose mono-hidratada - 150 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos de cor azul, redondos, de faces planas, com ranhura numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Redução de níveis elevados de colesterol total e de colesterol das LDL, em doentes com hipercolesterolemia primária, quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas isoladas se mostrou inadequada. A lovastatina diminui o colesterol total e o colesterol das LDL, e eleva o colesterol das HDL; portanto, a lovastatina diminui as razões entre colesterol total e colesterol das HDL e entre colesterol das LDL e o colesterol das HDL.

Redução de níveis elevados de colesterol em doentes com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia combinadas, quando a hipercolesterolemia é a anormalidade mais preocupante.

Retardar a progressão do processo aterosclerótico das coronárias, em doentes com doença coronária e colesterol sérico total superior a 220 mg/dl (5,7 mmol/l).

4.2 Posologia e modo de administração:

O doente deverá ser submetido a uma dieta padrão diminuidora do colesterol antes de tomar lovastatina e deverá continuar com esta dieta durante o tratamento com lovastatina.

Hipercolesterolemia

A dose inicial recomendada é de 20 mg/dia, em toma única ao jantar. As doses únicas diárias tomadas ao jantar demonstraram ser mais eficazes do que as mesmas

doses administradas de manhã, talvez porque o colesterol é principalmente sintetizado durante a noite. Os ajustamentos da posologia, se necessários, deverão ser efetuados a intervalos não inferiores a 4 semanas, até um máximo de 80 mg diários, em toma única ou fracionada com as refeições, almoço e jantar. A administração em duas tomas tende a ser ligeiramente mais eficaz do que a toma única diária.

A posologia de lovastatina deverá ser reduzida se os níveis do colesterol das LDL descerem abaixo de 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l) ou se os níveis do colesterol sérico total descerem abaixo de 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l).

Aterosclerose Coronária Nos estudos em que se utilizou lovastatina na aterosclerose coronária, com ou sem terapêutica concomitante, as posologias usadas foram de 20 a 80 mg por dia, administradas em tomas únicas ou fracionadas. Nos dois estudos em que se utilizou lovastatina isoladamente, a dose foi reduzida, quando o colesterol plasmático total desceu para valores inferiores a 110 mg/dl (2,85 mmol/L) ou quando o LDL-colesterol desceu para valores inferiores a 80 mg/dl (2,1 mmol/L), respetivamente.

Terapêutica Concomitante

Lovastatina é eficaz isoladamente ou combinado com sequestrantes dos ácidos biliares.

Em doentes que tomam ciclosporina, fibratos e niacina conjuntamente com lovastatina, a posologia diária máxima recomendada é de 20 mg (ver secções 4.4 e 4.5).

Posologia na Insuficiência Renal

Não deverá ser necessária uma modificação da posologia nos doentes com insuficiência renal moderada, porque lovastatina não sofre excreção renal significativa.

Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min), devem ser consideradas cuidadosamente doses superiores a 20 mg/dia e, se absolutamente necessárias, implementadas cautelosamente (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença hepática ativa ou elevações persistentes e sem explicação das transaminases séricas.

Terapêutica concomitante com mibefradil, um bloqueador dos canais de cálcio da classe do tetralol (ver secções 4.4 e 4.5)

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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.

Miopatia/rabdomiólise

A lovastatina e outros inibidores da redutase da HMG-CoA provocam ocasionalmente miopatia, que se manifesta como dor muscular ou fraqueza, associada a grandes elevações de creatinaquinase (mais de 10 vezes o limite superior da normalidade- LSN). Rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal secundária a mioglobulinúria aguda foi raramente descrita mas pode ocorrer a qualquer momento. No "Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (estudo EXCEL) ocorreu um caso de miopatia em 4933 doentes distribuídos aleatoriamente para 20 ou 40 mg de lovastatina por dia, durante 48 semanas e 4 entre 1649 doentes a tomar 80 mg por dia. Os sintomas musculares e as elevações da creatinaquinase (CK) foram imediatamente resolvidos pela interrupção ou abandono da terapêutica nesses doentes. O risco de miopatia aumenta certos fármacos, alguns dos quais estavam excluídos da conceção do estudo EXCEL.

Miopatia causada por interações medicamentosas

A incidência e gravidade da miopatia aumentam com a administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA e medicamentos que podem só por si provocar miopatia, tais como o gemfibrozil e outros fibratos, e doses hipolipemiantes (31 g/dia) de niacina (ácido nicotínico).

Adicionalmente, o risco de miopatia pode ser aumentado por altos níveis plasmáticos de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA. A lovastatina e outros inibidores da redutase da HMG-CoA são metabolizados pela isoforma 3A4 do citocromo P-450. Certos fármacos que partilham esta via metabólica podem elevar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da redutase da HMG-CoA e, assim, aumentar o risco de miopatia. Estão incluídos a ciclosporina, o mibefradil um bloqueador do cálcio da classe do tetralol, o itraconazol, o cetoconazol e outros azóis antifúngicos, os antibióticos macrólidos eritromicina e claritromicina, e o antidepressivo nefazodona.

Redução do risco de miopatia

Medidas Gerais

Os doentes que iniciam tratamento com lovastatina devem ser avisados do risco de miopatia e recomendados para se queixarem imediatamente de dor muscular sem explicação, hipersensibilidade ou fraqueza. Um nível de CK acima de 10x LSN, num doente com sintomas musculares não explicados indica miopatia. A terapêutica com lovastatina deve ser parada se se diagnostica ou se suspeita de miopatia. Na maioria dos casos em que os doentes pararam rapidamente o tratamento, desapareceram de todo os sintomas musculares e as elevações de CK.

Muitos dos doentes com rabdomiólise, tinham histórias clínicas complicadas. Alguns já tinham prévia insuficiência renal, em regra por diabetes muito evoluída. Em tais doentes, uma escalada posológica requer precaução. Além disso, uma vez que não são conhecidas consequências adversas de uma curta interrupção da

lovastatina uns dias antes de grande cirurgia eletiva e se ocorrem doenças agudas preocupantes, quer cirúrgicas, quer médicas.

2. Medidas para reduzir o risco de miopatia causada por interações medicamentosas (ver também atrás).

Os médicos que pensam usar terapêuticas combinadas de lovastatina e qualquer um dos fármacos que com ela interagem, devem ponderar os riscos e benefícios potenciais e devem vigiar cuidadosamente os doentes, para despiste de quaisquer sinais e sintomas de dor muscular, hipersensibilidade ou fraqueza, particularmente durante os meses iniciais do tratamento e durante períodos de elevação da posologia de qualquer dos fármacos. Podem ser de considerar determinações periódicas de CK, nessas circunstâncias, mas nada garante que tal vigilância evite a miopatia.

A utilização combinada de lovastatina e fibratos ou niacina deve evitar-se, a não ser níveis dos lípidos ultrapasse, previsivelmente, o acréscimo de risco com essas combinações. Têm sido usadas combinações de fibratos ou niacina com baixas doses de lovastatina sem resultar miopatia, em estudos pequenos, a curto prazo e bem vigiados. A adição desses fármacos aos inibidores da redutase da HMG-CoA proporciona usualmente pouca redução adicional do colesterol das LDL, mas podem ser obtidas reduções mais importantes dos triglicéridos e aumentos mais sensíveis do colesterol das HDL. Se tem de se usar um desses medicamentos com lovastatina, experimentação clínica sugere que o risco de miopatia é menor com niacina do que com os fibratos.

Nos doentes que tomam concomitantemente ciclosporina, fibratos ou niacina a dose de lovastatina não deve, em geral, exceder 20 mg (ver secção 4.2), porque o risco aumenta substancialmente nas posologias superiores. A interrupção do tratamento com lovastatina durante um ciclo terapêutico com um antifúngico sistémico azólico ou um antibiótico macrólido deve ser considerada. O uso de mibefradil em associação com a lovastatina é contraindicado. O uso concomitante com outros medicamentos identificados como tendo um potente efeito inibidor no citocromo P450 3A4, com doses terapêuticas, deve ser evitado, exceto quando o benefício da terapêutica associada supera o risco aumentado.

Efeitos Hepáticos

Nos ensaios clínicos iniciais, e em alguns doentes, foram registados aumentos acentuados das transaminases (até mais que três vezes o LSN), aparecendo usualmente 3 a 12 meses após o início do tratamento com lovastatina, mas sem desenvolvimento de icterícia ou de outros sinais ou sintomas clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Num destes doentes, foi feita uma biópsia hepática que mostrou hepatite focal ligeira. Alguns destes doentes tinham provas de função hepática anormais antes do tratamento com lovastatina e/ou ingeriam quantidades substanciais de álcool. Em doentes em que foi interrompido, ou suspenso, o fármaco, em consequência de transaminases aumentadas, incluindo o doente a quem foi feita biópsia hepática, os níveis das transaminases baixaram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento.

No estudo clínico EXCEL de 48 semanas, realizado com 8 245 doentes, a incidência de aumentos acentuados (superiores a três vezes o LSN) nas transaminases séricas

em controlos sucessivos foi 0,1% para o placebo, 0,1% a 20 mg/dia, 0,9% a 40 mg/dia e 1,5% a 80 mg/dia nos doentes a tomar lovastatina.

Recomenda-se que sejam realizados testes das transaminases antes de começar o tratamento, e periodicamente a partir daí, particularmente em doentes que tenham testes de função hepática alterados e/ou consumam quantidades substanciais de álcool e em doentes em quem a dose é aumentada para 40 mg por dia ou mais.

Se os níveis das transaminases séricas aumentarem para mais do que três vezes o LSN, o risco potencial de continuar lovastatina deverá ser pesado relativamente aos benefícios esperados. As medições das transaminases deverão ser prontamente repetidas; se estas elevações forem persistentes ou progressivas, o fármaco deverá ser abandonado.

Tal como outros agentes diminuidores dos lípidos, têm sido referidas elevações moderadas das transaminases séricas (menos de três vezes o LSN) durante o tratamento com lovastatina (ver secção 4.8). Estas alterações surgiram cedo após iniciar o tratamento com lovastatina, foram usualmente transitórias e não acompanhadas de quaisquer sintomas; não foi necessária interrupção do tratamento.

O fármaco deverá ser usado com precaução em doentes com história passada de doença hepática. Doença hepática ativa é contraindicação ao emprego de lovastatina (ver secção 4.3).

Avaliações Oftalmológicas

Na ausência de qualquer terapêutica medicamentosa, é de esperar um aumento da prevalência de opacidade do cristalino relacionado com o envelhecimento. Os dados disponíveis de estudos clínicos de tratamento a longo prazo não indicam efeitos adversos da lovastatina nos cristalinos humanos.

Uso em Pediatria

A segurança e eficácia na criança não foram estabelecidas.

Idosos

Num estudo controlado em doentes idosos, com mais de 60 anos, a eficácia pareceu semelhante à observada na população em geral, e não existe um aumento aparente na frequência de efeitos adversos clínicos ou laboratoriais.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Em doentes com a rara hipercolesterolemia familiar homozigótica, lovastatina é menos eficaz, possivelmente porque estes doentes não têm recetores funcionantes para as LDL. lovastatina parece ser mais suscetível de fazer subir as transaminases séricas (veja-se Efeitos colaterais) nestes doentes homozigóticos.

Hipertrigliceridemia

Lovastatina tem apenas um moderado efeito diminuidor dos triglicéridos e não é indicado se a hipertrigliceridemia for a anomalia mais preocupante (i.e., tipos I, IV e V de hiperlipidemia).

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.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Gemfibrozil e outros fibratos, doses hipolipemiantes (3 1g/dia) de Niacina (Ácido Nicotínico)

Estes fármacos aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com a lovastatina, provavelmente porque só por si podem provocar miopatia (ver secção 4.4). Não existe evidência que sugira, que estes agentes afetem a farmacocinética da lovastatina).

Interações do CYP3A4

A lovastatina não tem atividade inibidora do CYP3A4, logo não é esperado que afete os níveis plasmáticos de outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. No entanto, a própria lovastatina é um substrato para o CYP3A4. Inibidores potentes do CYP3A4 podem aumentar o risco de miopatia ao aumentarem os níveis plasmáticos da atividade inibitória da redutase da HMG-CoA, durante o tratamento com lovastatina. Esses inibidores incluem a ciclosporina, mibefradil, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do VIH e nefazodona (ver secção 4.4).

O sumo de toranja contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e pode aumentar os níveis plasmáticos de fármacos metabolizados pelo CYP3A4. O efeito de um consumo normal (um copo de 250 ml por dia) é mínimo (aumenta 34% na atividade inibidora da redutase da HMG-CoA plasmática ativa, medida pela área sob a curva concentração-tempo) e não tem relevância clínica. No entanto, quantidades muito elevadas (mais de um litro por dia) aumentam significativamente o nível plasmático da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA durante o tratamento com lovastatina, devendo ser evitadas.

Derivados cumarínicos

Quando se administra concomitantemente lovastatina e anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina pode aumentar nalguns doentes. Nos doentes que tomam anticoagulantes, o tempo de protrombina deverá ser determinado antes de iniciar a lovastatina, e frequentemente, durante a fase inicial da terapêutica, para assegurar que não ocorrerá nenhuma alteração significativa no tempo de protrombina. Assim que se registar um tempo de protrombina estável, este poderá ser monitorizado a intervalos geralmente recomendados para doentes que tomam anticoagulantes cumarínicos. Caso se altere a dose de lovastatina, ou se interrompa o tratamento, dever-se á repetir o mesmo procedimento. A terapêutica com lovastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações do tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Lovastatina é contraindicado durante a gravidez.

A aterosclerose é um processo crónico, e a descontinuação dos fármacos diminuidores de lípidos, durante a gravidez, deverá ter muito pouco impacto no resultado final da terapêutica a longo prazo da hipercolesterolemia primária. Mais ainda, o colesterol e outros produtos da via de biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento fetal, incluindo a síntese de esteroides e das membranas celulares. Devido à capacidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA, tal como lovastatina, de diminuir a síntese do colesterol e, possivelmente, de outros produtos da via de biossíntese do colesterol, lovastatina pode causar danos fetais, quando administrado a uma mulher grávida. Lovastatina só deverá ser administrado a mulheres em idade própria de engravidar, quando tais doentes tiverem poucas probabilidades de conceber. Se a doente ficar grávida enquanto tomar o fármaco, lovastatina deverá ser suspenso e a doente avisada do perigo potencial para o feto.

Foram relatados alguns casos de anomalias congénitas em lactentes, cujas mães foram tratadas com inibidores da redutase da HMG-CoA durante a gravidez (ver Contraindicações). Numa revisão de aproximadamente 100 mulheres planeando engravidar, controladas e expostas a lovastatina ou outros inibidores da redutase da HMG-CoA estruturalmente relacionados, a incidência de anomalias congénitas, abortos espontâneos e mortes/nascimentos fetais não excederam o que seria esperado na população geral. Como a segurança na mulher grávida não foi estabelecida e não existe um benefício aparente na terapêutica com lovastatina durante a gravidez, esta deve ser imediatamente suspensa logo que a gravidez seja detetada.

Amamentação

Não se sabe se lovastatina é excretado no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de efeitos colaterais sérios nos lactentes, as mulheres tomando lovastatina não deverão amamentar os seus filhos (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lovastatina Jaba sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lovastatina é geralmente bem tolerado; a maior parte dos efeitos colaterais têm sido de natureza ligeira e transitória.

Em estudos clínicos bem controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definitivamente relacionados com o fármaco) que ocorreram com uma frequência superior a 1%, foram: flatulência, diarreia, obstipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaleias, câibras, mialgias, exantemas e dor abdominal. Os doentes recebendo agentes de controlo ativos tiveram incidência idêntica ou maior de efeitos colaterais gastrointestinais. Outros efeitos colaterais que ocorreram em 0,5 a 1,0% dos doentes foram fadiga, prurido, secura da boca, insónia, perturbação do sono e disgeusia.

Foram relatadas raramente miopatia e rabdomiólise.

Num estudo clínico alargado de 48 semanas sobre a lovastatina (estudo EXCEL), comparativo com placebo, a natureza das experiências adversas relatadas foi semelhante à observada nos estudos iniciais e as incidências do fármaco e do placebo não foram estatisticamente diferentes.

Foram descritos os seguintes efeitos colaterais desde que o medicamento foi introduzido no mercado: hepatite, icterícia colestática, vômitos, anorexia, parestesia, neuropatia periférica, perturbações psíquicas incluindo ansiedade, alopecia, eritema multiforme, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica.

Foi referido raramente um síndrome aparente de hipersensibilidade que pode incluir uma ou mais das seguintes situações: anafilaxia, angioedema, síndrome de tipo lupus, polimialgia reumática, vasculite, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, anticorpos antinucleares positivos, aumento da velocidade de sedimentação, artrite, artralгияs, urticária, astenia, fotossensibilidade, febre, rubores, arrepios, dispneia e mal-estar.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4).

Efeitos de classe:

- Pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual
- Depressão
- Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)
- Diabetes mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 Kg/m², triglicéridos aumentados, história de hipertensão)

Achados Laboratoriais

Foram referidos raramente aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas (ver secção 4.4). Têm sido descritas outras alterações das provas de função hepática, incluindo elevações da fosfatase alcalina e da bilirrubina. Têm sido registados aumentos ligeiros e transitórios dos níveis séricos da CK (atribuídos à fração não cardíaca da enzima). Raramente se registaram aumentos elevados (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Até à obtenção de maior experiência, não pode ser recomendado nenhum tratamento específico para a sobredosagem com lovastatina.

Devem ser adotadas medidas gerais e deve vigiar-se a função hepática.

De momento, desconhece-se se a lovastatina e os seus metabolitos são dializáveis no homem.

Cinco voluntários humanos receberam até 200 mg de lovastatina, em dose única, sem se terem verificado experiências adversas clinicamente significativas. Foram registados poucos casos de sobredosagem acidental; nenhum dos doentes tinha sintomas específicos, e todos recuperaram sem sequelas. A dose máxima ingerida foi 5-6 g.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7. Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos, código ATC: C10AA02

A molécula da lovastatina é biologicamente inativa. A lovastatina é a forma lactona inativa do correspondente hidroxiácido aberto, que é um potente inibidor da síntese endógena do colesterol e deste modo é utilizado como agente diminuidor do colesterol.

Após absorção gastrointestinal, a lovastatina é imediatamente hidrolisada a hidroxiácido aberto, que é um inibidor competitivo da redutase da 3-hidroxi3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), uma enzima que cataliza um passo precoce e limitante na biossíntese do colesterol.

Parece haver hoje concordância que os valores altos do colesterol das LDL acompanhados por valores baixos do colesterol das HDL são fatores de risco para as cardiopatias coronárias.

A lovastatina reduz as concentrações do colesterol plasmático total e do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

O mecanismo de ação da lovastatina é duplo: redução da concentração do colesterol das LDL e aumento do seu catabolismo. Durante a administração da lovastatina observa-se também, uma diminuição de apolipoproteína B. Sendo verdade que cada partícula de LDL contém uma molécula de apolipoproteína B e que esta se encontra também noutras lipoproteínas, é fácil admitir que a lovastatina reduz o colesterol,

não só do interior das LDL, como também das próprias partículas LDL presentes na circulação.

Por outro lado, a lovastatina reduz também o colesterol das VLDL, baixa os triglicéridos e aumenta moderadamente o colesterol das HDL. Estas variações têm como consequência a diminuição das razões: colesterol total/colesterol das HDL; colesterol das LDL/colesterol das HDL.

A lovastatina inibe parcialmente a atividade da redutase do HMG-CoA (3-hidroxi3-metilglutaril-coenzima A) que catalisa a conversão do HMG-CoA a mevalonato. A biossíntese do colesterol é assim precocemente interrompida pelo não há o risco de acumulação de esteroides potencialmente tóxicos no organismo.

A lovastatina não interfere na biossíntese de esteroides a partir do colesterol e não provoca aumento da litogénese biliar e, portanto, do aparecimento de cálculos biliares. O produto foi ensaiado nos casos de hipercolesterolemia primária, quando a dieta só por si não foi suficiente.

A lovastatina revelou-se eficaz na redução nos níveis de colesterol total e da fração LDL nas formas de hiperlipidemias mistas, desde que a finalidade seja reduzir os níveis de colesterol. Uma redução nítida nos níveis de colesterol começa a observar-se ao fim de 2 semanas, que se vai acentuando até às 4-6 semanas. Esta redução mantém-se enquanto durar o tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após absorção gastrointestinal, a lovastatina biologicamente inativa transforma-se por hidrólise no correspondente hidroxiácido ativo, que é um potente inibidor da HMG-CoA redutase.

Após a administração de uma dose simples oral, cerca de 10% da substância inicial é eliminada pela urina, sendo a maioria excretada pela bÍlis, e mais tarde pelas fezes, que representa 83% da dose oral. Está calculado que pelo menos 5% de uma dose simples oral atinge a circulação sistémica como inibidor ativo.

A lovastatina e o seu hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas numa percentagem superior a 95%.

A lovastatina atravessa as barreiras hemato-encefálica e placentária.

Os principais metabolitos são 4: o hidroxiácido, o 6-hidroxi-derivado e dois metabolitos não identificados. O pico das concentrações dos inibidores totais, atinge-se ao fim de 2-4 horas após a administração. As concentrações plasmáticas variam linearmente com as doses até ao valor de 120 mg de lovastatina. A partir do 3º dia de administração oral, a concentração plasmática equilibra-se, atingindo-se um valor que é 1,5 vezes o valor alcançado com uma simples dose não repetida. Quando a lovastatina se administra em jejum, as concentrações dos inibidores, ativos e totais atingem valores plasmáticos que são apenas 75% dos alcançados quando a lovastatina é tomada a seguir a uma refeição.

5.3 Dados de Segurança pré-clínica

Nos vários ensaios de toxicidade embrionária feitos no rato, não se verificaram malformações até doses de 80 mg/kg/dia, tal como no coelho com as doses máximas possíveis de utilização.

Quanto ao seu efeito mutagénico estudado em ratinhos machos com a administração de doses múltiplas crescentes, não foram observadas aberrações cromossómicas nos tecidos analisados.

Os ensaios de carcinogenicidade conduzidas no ratinho macho revelaram uma relação direta entre o aumento da dose e a mortalidade. No rato não se verificou aumento da frequência neoplásica com nenhuma das doses.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada, amido pregelificado, celulose microcristalina, butil-hidroxianisol (E320), indigotina (E132) e estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alumínio.

Embalagens de 20 e 60 comprimidos doseados a 20 mg de lovastatina.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.

Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3

2740-298 Porto Salvo

Portugal

Tel: +351 214 329 500

Fax: +351 219 151 930

E-mail: geral@jaba-recordati.pt

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

Lovastatina Jaba 20 mg comprimidos

Nº de registo: 3046497 - 20 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC/Alumínio
Nº de registo: 3046596, 60 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 08 de dezembro de 1999
Data da última renovação: 08 de dezembro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Março 2015