

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NERGADAN 20 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nergadan 20 mg:

Cada comprimido contiene 20 mg de lovastatina.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 149 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

NERGADAN 20 mg: Comprimidos planos biselados de color azul y sección circular, con ranura transversal en una cara y grabado NERGADAN en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

HIPERCOLESTEROLEMIA

Reducción de los niveles elevados de colesterol total y colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria cuando la respuesta a la dieta y otras medidas solas ha sido inadecuada.

ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Tratamiento, junto con dieta apropiada, para enlentecer la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria.

4.2. Posología y forma de administración

El paciente debe seguir una dieta hipocolesterolemizante estándar antes de recibir NERGADAN (lovastatina) y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con NERGADAN.

Hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es de 20 mg al día, como dosis única, con la cena. Se ha demostrado que una dosis única diaria con la cena es más efectiva que la misma dosis administrada con el desayuno, quizás porque el colesterol se sintetiza principalmente por la noche. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada se puede iniciar el tratamiento con 10 mg diarios de NERGADAN.

Si se necesitan, los ajustes en la dosis se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios, administrados en una sola toma, o en dos tomas al día, con el desayuno y la cena. Dos tomas al día son algo más efectivas que la misma dosis en una sola toma diaria.

La dosis de NERGADAN debe ser reducida si los niveles de colesterol-LDL descienden por debajo de 75 mg/100 ml (1,94 mmol/L) o los niveles de colesterol total en plasma descienden por debajo de 140 mg/100 ml (3,6 mmol/L).

Aterosclerosis coronaria

En los ensayos de aterosclerosis coronaria en los que se utilizó NERGADAN con o sin tratamiento concomitante, se utilizaron dosis de 20 a 80 mg al día, administrados como una dosis única o en varias tomas. En los dos ensayos en que se utilizó NERGADAN solo, se redujo la dosis si el nivel plasmático de colesterol total descendía por debajo de 110 mg/dl (2,85 mmol/l) o si el colesterol-LDL descendía por debajo de 80 mg/dl (2,1 mmol/l), respectivamente.

Terapia Concomitante

NERGADAN es efectivo solo o en combinación con resinas secuestradoras de ácidos biliares.

En pacientes tratados con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, otros fibratos o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con NERGADAN, la dosis de NERGADAN no debe superar los 20 mg/día. En pacientes que toman amiodarona o verapamilo concomitantemente con NERGADAN, la dosis de NERGADAN no debe superar los 40 mg/día. (Véase *4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Miopatía/Rabdomiólisis* y *4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Dosis en la Insuficiencia Renal

Puesto que NERGADAN no sufre una excreción renal significativa, no debe ser necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min.), las dosificaciones mayores de 20 mg diarios deben ser cuidadosamente consideradas y, si se juzgan necesarias, se deben administrar con precaución (véase *4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Miopatía/Rabdomiólisis*).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (véase *4.6 Embarazo y lactancia*).
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (véase *4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/Rabdomiólisis

Lovastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a 10 x límite superior normal. La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria en raras ocasiones con desenlace mortal. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibitora de la HMG-CoA reductasa.

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la dosis.

En un estudio clínico (EXCEL) en el que los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados y monitorizados y se excluyeron algunos fármacos que interaccionan, hubo un caso de miopatía entre 4.933 pacientes aleatorizados a lovastatina 20-40 mg al día durante 48 semanas y 4 entre 1.649 pacientes aleatorizados a 80 mg al día.

Determinación de la creatinina cinasa

La creatinina cinasa (CK) no debe ser determinada después de ejercicio físico intenso o en presencia alguna causa posible de aumento de CK, ya que esto hace que el valor que se obtenga sea difícilmente interpretable. Si los niveles iniciales de CK están significativamente elevados (> 5 el límite superior normal), se deben volver a determinar las concentraciones en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Al comenzar el tratamiento o aumentar la dosis, debe de advertirse a los pacientes acerca del riesgo de miopatía e informarles de que notifiquen a su médico sin tardanza la aparición de dolor muscular inexplicado, tensión o debilidad muscular.

Se debe tener especial precaución en pacientes con factores que predisponen a la aparición de rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad > 70 años)
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo.

En estas circunstancias, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente al posible beneficio, y se recomienda una estrecha vigilancia clínica. En caso de que el paciente haya tenido antecedentes de toxicidad muscular durante el tratamiento con otra estatina o con fibratos, debe de iniciarse el tratamiento con cautela y no se comenzará si los niveles de CK están elevados (>5 veces el límite superior normal) en la determinación basal.

Mientras dure el tratamiento

Si el paciente experimenta dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras está recibiendo tratamiento con una estatina, deben determinarse sus niveles de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio físico intenso, están significativamente elevadas (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario,

incluso si las concentraciones de CK son de $< 5 \times \text{LSN}$, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que los síntomas desaparezcan y los niveles de CK vuelvan a la normalidad, puede valorarse comenzar de nuevo el tratamiento con lovastatina u otra estatina a la dosis más bajas y bajo estrecha supervisión médica.

El tratamiento con lovastatina deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos (véase también la sección 4.5)

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de lovastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, nefazodona), así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol (véase la sección 4.2 *Posología y forma de administración*).

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de lovastatina con otros fibratos, dosis hipolipemiantes ($\geq 1 \text{ g/día}$) de niacina y el uso concomitante de amiodarona o verapamilo y dosis altas de lovastatina (véase 4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de lovastatina concomitantemente con itraconazol, ketaconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado (véanse las secciones 4.3 *Contraindicaciones* y 4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con lovastatina durante el ciclo de tratamiento. Además, se debe tener precaución cuando se combina lovastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo (véanse las secciones 4.2 *Posología y forma de administración* y 4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y lovastatina.

La dosis de lovastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, o dosis hipolipemiantes ($\geq 1 \text{ g/día}$) de niacina. Debe evitarse el uso combinado de lovastatina con gemfibrozilo, a menos que sea posible que los beneficios superen los aumentos del riesgo de esta combinación farmacológica. Los beneficios del uso combinado de lovastatina 20 mg al día con otros fibratos, niacina, ciclosporina o danazol deben ser cuidadosamente sopesados frente a los posibles riesgos de estas combinaciones. (Véanse las secciones 4.2 *Posología y forma de administración* y 4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Debe evitarse el uso combinado de lovastatina a dosis más altas de 40 mg al día con amiodarona o verapamilo a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía (véanse las secciones 4.2 *Posología y forma de administración* y 4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Nergadan no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al

paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Nergadan y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

EFFECTOS HEPÁTICOS

En los ensayos clínicos iniciales, unos cuantos pacientes presentaron aumentos marcados de las transaminasas (a más de 3 veces el límite superior normal), que normalmente aparecen 3 a 12 meses después de iniciar el tratamiento con NERGADAN, pero sin el desarrollo de síntomas de ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Se hizo una biopsia hepática en uno de estos pacientes y demostró hepatitis focal leve. Algunos de estos pacientes presentaban pruebas de función hepática alteradas antes del tratamiento con lovastatina y/o consumían cantidades considerables de alcohol. En pacientes en los cuales se suspendió o interrumpió el fármaco por elevación de las transaminasas, incluyendo al paciente que fue sometido a una biopsia de hígado, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente hasta obtener valores pretratamiento.

En el estudio EXCEL realizado en 8.245 pacientes durante 48 semanas, la frecuencia de los aumentos marcados de las transaminasas séricas (a más de 3 veces el límite superior normal) en pruebas sucesivas fue de 0,1% con placebo, 0,1% con 20 mg diarios de lovastatina, 0,9% con 40 mg diarios, y 1,5% con 80 mg diarios.

Se recomienda realizar una determinación de los niveles de transaminasas antes de comenzar el tratamiento, y 4-6 meses después, sobre todo en pacientes que tienen algún tipo de alteración hepática y/o ingieren cantidades sustanciales de alcohol, así como en pacientes en los que la dosis se aumenta a 40 mg/día o más.

Si los valores de transaminasas se elevan por encima de tres veces el límite superior normal, debe valorarse el posible riesgo de continuar el tratamiento con NERGADAN frente a los beneficios que se espera obtener. El control de transaminasas debe repetirse puntualmente; si estas elevaciones son persistentes o progresivas debe suspenderse el fármaco.

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, se han descrito elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con NERGADAN (véase 4.8 *Reacciones adversas*). Estos cambios tras el inicio de la terapia con NERGADAN, aparecieron pronto, fueron usualmente transitorios, y no se acompañaron de síntomas; no se requirió la interrupción del tratamiento.

El fármaco debe usarse con precaución en pacientes con una historia pasada de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa es una contraindicación para el uso de NERGADAN (véase 4.3 *Contraindicaciones*).

EVALUACIONES OFTALMOLÓGICAS

En ausencia de cualquier tratamiento farmacológico, es de esperar que la frecuencia de opacidades del cristalino aumente con el paso del tiempo, como resultado del envejecimiento. Los datos actuales a largo plazo de los estudios clínicos no indican ningún efecto adverso de lovastatina sobre el cristalino humano.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En un estudio controlado en pacientes mayores de 60 años, la eficacia de NERGADAN fue similar a la observada en el total de pacientes tratados y no hubo ningún aumento apreciable de la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA

En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, NERGADAN ha sido menos efectivo, posiblemente debido a que estos pacientes no tienen receptores para LDL funcionantes.

NERGADAN parece causar, probablemente, más aumento de las transaminasas séricas (véase 4.8 *Reacciones adversas*) en estos pacientes homocigóticos.

HIPERTRIGLICERIDEMIA

NERGADAN tiene solo un moderado efecto hipotriglicéremiante y no está indicado cuando la hipertrigliceridemia es la anomalía de más importancia (por ejemplo, hiperlipemias tipos I, IV y V).

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

DIABETES MELLITUS

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC > 30 Kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con especialidades farmacéuticas hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solas

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta con la administración concomitante de lovastatina con gemfibrozilo, fibratos y niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre lovastatina

Interacciones que afectan a la CYP3A4

Lovastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4, pero no tiene actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa; por tanto no se espera que afecte a las concentraciones en plasma de otros fármacos metabolizados por la CYP3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis por aumento de la concentración plasmática de lovastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV y nefazodona.

Por tanto, la combinación con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es ineludible, el tratamiento con lovastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina lovastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo (véanse las secciones 4.2 *Posología y forma de administración* y 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis elevadas de lovastatina (véanse las secciones 4.2 *Posología y forma de administración* y 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Por tanto, la dosis de lovastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, ciclosporina aumenta el AUC de lovastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

Danazol

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con dosis elevadas de lovastatina (véase la sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Amiodarona y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando amiodarona o verapamilo se administran concomitantemente con dosis elevadas de un miembro estrechamente relacionado de la clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (véase la sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Por tanto, el uso combinado de lovastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de un litro al día) y lovastatina causó un aumento significativo en la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa activa en plasma, determinada por la curva AUC-tiempo. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con lovastatina.

Derivados cumarínicos

Cuando se administran concomitantemente lovastatina y anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. Se recomienda determinar el tiempo de protrombina en pacientes que toman anticoagulantes antes de comenzar el tratamiento con lovastatina y con la frecuencia suficiente durante el inicio del tratamiento para asegurar que no se produce ninguna alteración importante en el tiempo de protrombina. Después de documentar un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden vigilarse a los intervalos recomendados habitualmente para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de lovastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con lovastatina no se ha asociado a hemorragias ni a cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Propranolol

En voluntarios normales, no se presentaron interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas clínicamente significativas con la administración concomitante de dosis únicas de lovastatina y propranolol.

Digoxina

En pacientes con hipercolesterolemia, la administración concomitante de lovastatina y digoxina no tuvo efectos sobre la concentración plasmática de digoxina.

Otros tratamientos concomitantes

En estudios clínicos, lovastatina se administró conjuntamente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), beta-bloqueantes, antagonistas del calcio (excepto verapamilo), diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, fármacos hipoglucemiantes (clorpropamida, glipizida, gliburida, insulina), sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Nergadan se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver sección 4.4.**

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

NERGADAN está contraindicado durante el embarazo (véase 4.3 *Contraindicaciones*).

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con lovastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido escasos informes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a lovastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas sobre la incidencia histórica.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman lovastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con lovastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, las mujeres que estén embarazadas, intenten quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas no deben tomar NERGADAN. El tratamiento con NERGADAN debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada. (Véase 4.3 *Contraindicaciones*).

Lactancia

No se sabe si lovastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Puesto que muchas especialidades farmacéuticas se excretan en la leche humana y debido al peligro de reacciones adversas graves, las mujeres que tomen NERGADAN no deben dar el pecho a sus hijos (véase 4.3 *Contraindicaciones*).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NERGADAN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos después de la administración de lovastatina.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han comunicado durante los estudios clínicos y/o el uso después de la comercialización, se clasifican basándose en una evaluación de sus índices de incidencia en dos estudios clínicos extensos, de larga duración y controlados con placebo, EXCEL y AFCAPS/TexCAPS, con 8.245 y 6.605 pacientes, respectivamente. La duración de los estudios AFCAPS/TexCAPS y EXCEL fue de una media de 5,2 años y 48 semanas, respectivamente.

Para AFCAPS/TexCAPS, solo se registraron acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento. Además, se registraron aumentos de las transaminasas séricas y la CK. Para EXCEL, se registraron todos

los acontecimientos adversos. Si los índices de incidencia de lovastatina eran inferiores o similares a los de placebo en estos estudios, y había acontecimientos similares comunicados espontáneamente, estos acontecimientos adversos se clasificaban como “raros”.

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos oculares:

Raras: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, dispepsia

Raras: dolor abdominal, diarrea, boca seca, flatulencia, náuseas, vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: fatiga

Trastornos hepatobiliares:

Raras: ictericia colestásica, hepatitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: anorexia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

Raras: miopatía, rabdomiólisis (véase la sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*), mialgia, calambres musculares

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: mareos, disgeusia, cefalea, parestesia, neuropatía periférica

Trastornos psiquiátricos:

Raras: insomnio, trastornos psíquicos incluyendo ansiedad, trastornos del sueño

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito

Raras: alopecia, eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea, necrólisis epidérmica tóxica.

Raramente se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido una o más de las siguientes características: anafilaxia, angioedema, síndromeseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, escalofríos, disnea y malestar general.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: aumentos de las transaminasas (>3 x LSN confirmado por pruebas repetidas) (véase 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*)

Raras: otras anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina; incrementos en los niveles de la CK sérica (atribuibles a la fracción no cardíaca de la CK). (Véase 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo, Miopatía/Rabdomiólisis*).

También se han detectado:

- Pérdida de la memoria
- Disfunción sexual
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos prolongados (ver sección 4.4)
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas 5,6 mmol/L, el IMC >30kg/ m²., triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se puede recomendar ningún tratamiento específico para la sobredosis de NERGADAN hasta que se obtenga más experiencia. Se deben aplicar medidas generales y vigilar la función hepática.

Actualmente se desconoce si lovastatina y sus metabolitos son dializables en el hombre.

Cinco voluntarios sanos tomaron hasta 200 mg de lovastatina en una sola dosis y no sufrieron experiencias adversas clínicamente significativas. Se han notificado unos cuantos casos de sobredosis accidental; ninguno de esos pacientes presentó síntomas específicos, y todos se recuperaron sin secuelas. La mayor cantidad ingerida fue de 5 a 6 g.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: C10AA.

NERGADAN es una forma inactiva de la lactona del correspondiente hidroxiácido abierto, que es un potente inhibidor de la síntesis de colesterol endógeno y, por tanto, un fármaco hipocolesterolemiante.

La forma activa de lovastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso precoz y limitante en la biosíntesis de colesterol.

En estudios con animales, tras dosificación oral, lovastatina presentó una alta selectividad por el hígado, donde alcanzó concentraciones substancialmente más altas que en tejidos no diana. Lovastatina sufre una extensa extracción hepática de primer paso, lugar primario de acción, con la subsiguiente excreción del fármaco en bilis.

NERGADAN ha sido estudiado en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria cuando la dieta sola ha resultado insuficiente. NERGADAN fue sumamente eficaz para reducir el colesterol total y el colesterol-LDL en las formas familiar heterocigótica y no familiar de hipercolesterolemia y en la hiperlipemia mixta cuando el colesterol elevado fue la causa principal.

La respuesta terapéutica fue considerable a las dos semanas, llegó a su máximo en cuatro a seis semanas, y se ha mantenido al continuar el tratamiento. Se ha demostrado que al suspender la administración de NERGADAN, las concentraciones de colesterol total han vuelto a sus valores anteriores al tratamiento.

Se ha comprobado que NERGADAN es eficaz en la hipercolesterolemia primaria de pacientes con diabetes dependientes de insulina (tipo I) o no dependientes de insulina (tipo II), no complicada y bien controlada. Las disminuciones de los lípidos plasmáticos fueron similares a las obtenidas en pacientes no diabéticos, y no se alteró el control de la glucosa.

Se evaluó el efecto del tratamiento con NERGADAN sobre la aterosclerosis coronaria en tres ensayos doble ciego, con distribución al azar y controlados con placebo de 2 a 2,5 años de duración. Todos los pacientes tenían aterosclerosis coronaria en los angiogramas.

En el Ensayo Canadiense de Intervención en la Aterosclerosis Coronaria, se estudió el efecto del tratamiento con 20 a 80 mg diarios de NERGADAN en 331 pacientes con 220-300 mg/dl (5,70 - 7,77 mmol/l) de colesterol sérico. NERGADAN retardó significativamente la progresión de las lesiones y disminuyó el número de pacientes con lesiones nuevas.

En los otros dos ensayos clínicos, NERGADAN, con o sin tratamiento concomitante con colestipol, retardó la progresión de la aterosclerosis coronaria.

El efecto de lovastatina sobre la progresión de la aterosclerosis de las arterias coronarias ha sido corroborado por efectos similares en las arterias carotídeas. Pacientes con lesiones carotídeas precoces asintomáticas y un promedio inicial de concentración sérica de colesterol de 235 mg/dl (6,1 mmol/l) fueron tratados aleatoriamente en un diseño factorial 2 x 2 con placebo o, 10-40 mg diarios de lovastatina y/o warfarina. A los tres años, hubo una regresión significativa de las lesiones carotídeas en los pacientes que recibieron lovastatina sola, en comparación con los que recibieron solo placebo. En este estudio, el tratamiento de los pacientes con lovastatina más warfarina no demostró un efecto adicional significativo con respecto al tratamiento con lovastatina sola, según las conclusiones angiográficas o clínicas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Lovastatina es una lactona que *in vivo* se hidroliza rápidamente en el β -hidroxiácido correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA reductasa es la base para determinar en los estudios farmacocinéticos los metabolitos β -hidroxiácidos (inhibidores activos) y, después de la hidrólisis de la base, los inhibidores activos más los inhibidores latentes (inhibidores totales) presentes en el plasma tras la administración de lovastatina.

En el hombre, después de la administración de una dosis oral de lovastatina marcada con ^{14}C , 10% de la dosis fue excretada con la orina y 83% con las heces. Esta última parte representa los equivalentes del medicamento absorbido que fueron excretados con la bilis y el medicamento no absorbido. La absorción de la lovastatina, calculada en relación con una dosis intravenosa de referencia en cuatro especies de animales, fue en promedio de alrededor del 30% de la dosis oral administrada. Estudios realizados en perros indicaron

que la disponibilidad del medicamento absorbido hacia la circulación general estaba limitada por una considerable extracción de primer paso en el hígado, el punto primario de acción, con excreción posterior de equivalentes del medicamento en la bilis. En un estudio con dosis únicas en cuatro pacientes hipercolesterolémicos, se calculó que menos del 5% de una dosis oral de lovastatina llegaba a la circulación general en forma de inhibidores activos. Más del 95% de lovastatina y de su metabolito β -hidroxiácido se unen a las proteínas plasmáticas humanas. Los estudios en animales demostraron que lovastatina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria.

Los principales metabolitos activos de lovastatina que se encuentran en el plasma humano son el β -hidroxiácido y sus derivados 6'-hidroxi-, 6'-hidroximetil- y 6'-exometilén-. Tanto los inhibidores activos como los totales alcanzaron sus concentraciones plasmáticas máximas 2 a 4 horas después de la administración de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de los inhibidores aumentaron linealmente con la dosis hasta los 120 mg de lovastatina. Con un régimen de dosificación de una dosis al día, las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales entre las dosis alcanzaron su estado de equilibrio entre el segundo y el tercer día de tratamiento y fueron en promedio unas 1,5 veces mayores que las producidas por una dosis única. Cuando lovastatina fue administrada en ayunas, las concentraciones plasmáticas de los inhibidores tanto activos como totales fueron en promedio aproximadamente 33% menores que las que se encontraron cuando se administró lovastatina inmediatamente después de una comida estándar de prueba.

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min.), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una sola dosis de lovastatina fueron aproximadamente el doble que las obtenidas en voluntarios sanos.

Aunque el mecanismo no se comprende totalmente, la ciclosporina incrementa el área bajo la curva (AUC) del ácido de lovastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y aumentar el riesgo de miopatía (véase *4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Miopatía/Rabdomiólisis* y *4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

NERGADAN tiene un amplio margen de seguridad (DL_{50} por vía oral de lovastatina en ratones 20 g/Kg).

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se observó ningún indicio de efecto tumorigeno en un estudio de 24 meses en ratas que recibieron hasta 180 mg/kg/día de lovastatina (157 veces mayor que la dosificación máxima recomendada en seres humanos (DMRH) asumiendo que ésta sea de 80 mg en una persona de 70 kg de peso).

En un estudio sobre carcinogenicidad de 21 meses de duración en ratones, se observó un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares espontáneos a la dosis de 500 mg/kg/día de lovastatina (aproximadamente 437 veces la DMRH). No se

observaron cambios similares en la rata, ni en los ratones que recibieron dosis de 20 y de 100 mg/kg/día (18 y 90 veces la DMRH, respectivamente).

No se observó ningún indicio de mutagenicidad en una prueba microbiana de mutágenos en la que se usaron cepas mutantes de Salmonella typhimurium con o sin activación metabólica con hígado de rata o de ratón. Tampoco se encontraron indicios de trastorno del material genético en una prueba *in vitro* de elución alcalina con hepatocitos de rata o de ratón, un estudio progresivo de mutación en células V-79 de mamífero, un estudio *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino (OHC), ni en un estudio *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de ratón. Estos datos indican que las alteraciones observadas en el estudio con ratones no representan un efecto carcinógeno primario del medicamento.

Estudios de teratogenicidad y de reproducción

El tratamiento de las madres con lovastatina en dosis de 80 y 400 mg/kg/día (10 y 52 veces la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/m² área de superficie corporal) en ratas, ha mostrado una reducción de los niveles plasmáticos fetales de mevalonato. Los estudios desarrollados en ratones y en ratas con una dosis diaria oral de 80 mg/kg/día (5 y 10 veces, respectivamente, la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/m² área de superficie corporal) no tienen efecto en la incidencia de malformaciones congénitas. En ratones, una dosis oral de 800 mg/kg/día (47 veces la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/m² área de superficie corporal) provoca un leve incremento en la incidencia de malformaciones esqueléticas comparado con los controles, pero la incidencia de estas malformaciones esqueléticas se encontraban en el rango de observaciones espontáneas en estas cepas de ratón. Sin embargo, en ratas, una dosis oral de 800 mg/kg/día (103 veces la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/m² área de superficie corporal) provoca una alta incidencia de malformaciones esqueléticas comparado con los controles. Estudios subsiguientes conducen a dosis de hasta 800 mg/kg/día (103 veces la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/m² área de superficie corporal) mostrando que estas malformaciones esqueléticas eran consecuencia de toxicidad materna (lesiones en el antro asociadas con pérdida de peso materno), peculiar de roedores y muy poco probable que sean debidas al efecto directo del desarrollo del feto. No se ha constatado toxicidad en el desarrollo en ratones con una dosis máxima tolerada de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/m² área de superficie corporal).

No se han encontrado efectos relacionados con el fármaco respecto a la fertilidad en los estudios con ratas. Lovastatina se excreta por leche materna en ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Butilhidroxianisol (E-320), celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, lactosa monohidrato y laca aluminica azul FD&C n° 2.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren precauciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

NERGADAN 20 mg se presenta en envases de 28 comprimidos ranurados, en blísters calendario de aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fraccione el comprimido de 20 mg por su ranura si necesita obtener una dosis de 10 mg.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor Pharma España, S.L.
Av. Diagonal 611, Planta 10
08028 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.751

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

2 de julio de 1990

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017