

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAUCOR®
(Lovastatina)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TAUCOR 20mg:
Lovastatina (D.C.I.)..... 20 mg
Lactosa y otros excipientes, c.s.p. (ver 6.1).. 1 comprimido

TAUCOR 40mg:
Lovastatina (D.C.I.)..... 40 mg
Lactosa y otros excipientes, c.s.p. (ver 6.1).. 1 comprimido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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 TAUCOR (lovastatina) y debe continuar con esa dieta durante el tratamiento con TAUCOR.

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 o moderada se puede iniciar el tratamiento con 10 mg diarios de TAUCOR.

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

Terapia concomitante

TAUCOR es efectivo solo o en combinación con secuestradores de ácidos biliares.

En pacientes tratados con fármacos inmunosupresores concomitantemente con lovastatina la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (Ver PRECAUCIONES, Efectos Musculares).

Dosis en la Insuficiencia Renal

Puesto que TAUCOR 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 PRECAUCIONES, Efectos Musculares)

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. (ver también PRECAUCIONES).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos Hepáticos

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, se han descrito elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior de la normalidad) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con TAUCOR (ver REACCIONES ADVERSAS). Estos cambios tras el inicio de la terapia con TAUCOR, aparecieron pronto, fueron usualmente transitorios, y no se acompañaron de síntomas; no se requirió la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos iniciales unos cuantos pacientes presentaron aumentos marcados de las transaminasas (hasta más del triple del límite superior de los valores normales) 3-12 meses después de iniciar el tratamiento con TAUCOR, pero sin el desarrollo de síntomas de ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes presentaban pruebas de función hepática alteradas antes del tratamiento con lovastatina y/o consumían cantidades considerables de alcohol. En aquellos pacientes en los cuales se suspendió el fármaco por elevación de las transaminasas, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente hasta obtener valores pretratamiento.

En una extensión de la evaluación clínica de lovastatina durante 48 semanas (estudio EXCEL) en 8.245 pacientes, la frecuencia de los aumentos marcados de las transaminasas (a más del triple del límite superior de los valores normales) en pruebas sucesivas fue de 0,1% con placebo, y de 0,1% con 20 mg diarios de lovastatina, 0,9% con 40 mg diarios y 1,5% con 80 mg diarios.

Se recomienda realizar pruebas de transaminasas antes de comenzar el tratamiento, y 4-6 meses después, sobre todo en pacientes que tienen pruebas hepáticas anormales y/o ingieren cantidades sustanciales de alcohol. Si los valores de transaminasas se elevan por encima de tres veces el valor normal debe sopesarse el riesgo de continuar el tratamiento con TAUCOR 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.

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 TAUCOR (ver CONTRAINDICACIONES).

Efectos Musculares

Se han observado con frecuencia elevaciones ligeras y transitorias de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) en pacientes que reciben lovastatina, pero no han tenido habitualmente significado clínico. La aparición de mialgias se ha asociado también con el tratamiento con lovastatina. En raras ocasiones se ha producido miopatía, que debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, dolor muscular a la palpación, debilidad muscular y/o elevación marcada de la creatinfosfoquinasa (10 veces el límite superior de la normalidad). Se han informado casos de rabdomiolisis grave que precipitó una insuficiencia renal aguda. El tratamiento con lovastatina debe interrumpirse si aparece elevación marcada de los niveles de CPK o si se sospecha o se diagnostica miopatía.

La mayor parte de los pacientes que presentaron miopatía (incluyendo rabdomiolisis) estaban bajo tratamiento concomitante con medicamentos inmunosupresores, gemfibrozil, o dosis hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico). Algunos de estos pacientes tenían insuficiencia renal preexistente, generalmente como consecuencia de una diabetes de larga duración. También se ha comunicado rabdomiolisis con o sin deterioro renal en pacientes muy graves que recibieron al mismo tiempo eritromicina y lovastatina. En los ensayos clínicos iniciales, presentaron miopatía en el transcurso de un año después de iniciar el tratamiento concomitante con lovastatina aproximadamente 30% de los pacientes que estaban bajo tratamiento inmunosupresor que incluía ciclosporina, 5% de los que recibían gemfibrozil, y 2% de los que tomaban niacina. La mayoría de estos pacientes estaban tomando 40-80 mg diarios de lovastatina. No se sabe si sucede lo mismo con el uso concomitante de lovastatina y otros fibratos. En siete informes posteriores, 148 pacientes con trasplantes (105 de corazón y 43 de riñón) tratados con ciclosporina recibieron también 10 a 60 mg diarios de lovastatina (la gran mayoría, 20 mg diarios) durante tres a 41 meses, y se comunicó un caso de rabdomiolisis (0,6%) y un caso de aumento significativo de la CPK. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del empleo concomitante de lovastatina y medicamentos inmunosupresores, fibratos, o dosis hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico). En los pacientes que recibieron lovastatina sin estos tratamientos concomitantes, la frecuencia de miopatía fue de 0,1% aproximadamente. Un paciente con trasplante renal bajo tratamiento con ciclosporina y lovastatina presentó rabdomiolisis e insuficiencia renal poco después de aumentarle la dosis del agente antimicótico sistémico itraconazol, y otro paciente con trasplante renal tratado con ciclosporina y otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa experimentó debilidad muscular y un marcado aumento de la CPK tras iniciar tratamiento sistémico con itraconazol. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los agentes antimicóticos derivados del azol inhiben la síntesis de colesterol en puntos diferentes. Si se requiere un tratamiento antimicótico sistémico con un derivado del azol, en pacientes que están recibiendo ciclosporina se debe interrumpir temporalmente la administración de lovastatina, y aquellos que no están tomando ciclosporina deben ser vigilados cuidadosamente.

En una extensión de la evaluación clínica de lovastatina durante 48 semanas (estudio EXCEL), en la que se comparó lovastatina con placebo en 8.245 pacientes, ninguno de los que tomaron 20 mg diarios de lovastatina presentó miopatía. Esta sí ocurrió (con síntomas musculares y concentraciones de creatinfosfoquinasa más de diez veces mayores que el límite superior de las normales) en cinco pacientes (<0,1%) tratados con lovastatina (uno con 40 mg diarios y cuatro con 40 mg dos veces al día). Casi ninguno (< 0,1%) de los pacientes de este estudio estaba bajo tratamiento concomitante con ciclosporina, gemfibrozil o dosis hipolipemiantes de niacina.

En seis pacientes con trasplantes cardíacos en tratamiento con inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) y concomitantemente con lovastatina los niveles plasmáticos medios de los metabolitos activos derivados de lovastatina fueron cuatro veces superiores a los esperados. En este grupo la respuesta terapéutica también fue proporcionalmente mayor en relación con la dosis utilizada.

Debido a la aparente relación entre niveles plasmáticos elevados de metabolitos activos derivados de lovastatina y miopatía, la dosis diaria en pacientes en tratamiento con inmunosupresores no debe exceder de 20 mg/día (véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Incluso a esta dosis deben

considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del uso de lovastatina en pacientes tratados con inmunosupresores.

El tratamiento con TAUCOR debe suspenderse temporalmente o discontinuarse en cualquier paciente con enfermedad aguda grave que indique miopatía o que presente un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de fracaso renal secundario a rhabdomiolisis incluyendo: infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, trauma, alteración metabólica endocrina o electrolítica grave y convulsiones no controladas.

Los pacientes deben ser advertidos para consultar a su médico prontamente si presentan dolor muscular sin causa justificada o sensación poco intensa de dolor o debilidad, particularmente si se acompañan de malestar o fiebre.

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.

Evaluaciones oftalmológicas

En ausencia de cualquier tratamiento farmacológico, es de esperarse que la frecuencia de opacidades del cristalino aumente al 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.

Pacientes en edad avanzada

En un estudio controlado en pacientes mayores de 60 años, la eficacia de TAUCOR 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 Homocigótica

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

TAUCOR puede causar, probablemente, más aumento de las transaminasas (ver REACCIONES ADVERSAS) en estos pacientes homocigóticos.

Hipertrigliceridemia

TAUCOR tiene solo un moderado efecto hipotrigliceridemiante y no está indicado cuando la hipertrigliceridemia es la anomalía más importante (por ejemplo, hiperlipemias tipo I, IV y V).

Advertencias sobre excipientes

Por contener butil hidroxianisol como excipiente puede ser irritante de ojos, piel y mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos inmunosupresores, itraconazol, gemfibrozil, ácido nicotínico, eritromicina (ver PRECAUCIONES, Efectos Musculares)

Derivados cumarínicos

Cuando se administran concomitantemente lovastatina y anticoagulantes cumarínicos el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes el tiempo de protrombina debe determinarse previamente al comienzo del tratamiento con lovastatina y después ser monitorizado a los intervalos recomendados para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos.

Antipirina

La antipirina es un modelo para los fármacos que se metabolizan vía sistema enzimático microsomal hepático (citocromo P-450). Puesto que TAUCOR no tiene efectos sobre la farmacocinética de la antipirina, no son de esperar interacciones con otros fármacos metabolizados por la misma vía.

Propranolol

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

Digoxina

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

Otros Tratamientos Concomitantes

En estudios clínicos, TAUCOR se usó conjuntamente con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en el embarazo

TAUCOR está contraindicado durante el embarazo.

La aterosclerosis es un proceso crónico, y la suspensión de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto en la evolución del tratamiento a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Sin embargo, el colesterol y otros productos de su vía de biosíntesis son componentes esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y las membranas celulares. Debido a la capacidad de TAUCOR de disminuir la síntesis de colesterol y posiblemente de otros productos de las vías de biosíntesis del colesterol, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Un pequeño número de comunicaciones se han recibido sobre anomalías congénitas en niños cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver CONTRAINDICACIONES).

TAUCOR debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando en dichas pacientes sea muy improbable que vayan a quedar embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras toma el fármaco, TAUCOR debe ser suspendido y la paciente apercibida del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si TAUCOR se excreta en la leche materna. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al peligro de reacciones adversas graves en lactantes con TAUCOR, las pacientes que tomen este fármaco no deben lactar a sus hijos (ver CONTRAINDICACIONES)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TAUCOR, a las dosis terapéuticas recomendadas, no afecta la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

TAUCOR es generalmente bien tolerado, la mayoría de las reacciones adversas han sido leves y transitorias.

En estudios clínicos controlados, las reacciones adversas (consideradas posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con el fármaco) que ocurrieron con una frecuencia mayor del 1% fueron: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, calambres musculares, mialgia, rash cutáneo y dolor abdominal. Los pacientes que recibieron agentes activos de control tuvieron una incidencia similar o más alta de efectos secundarios gastrointestinales. Otros efectos secundarios que ocurrieron en el 0,5% a 1% de los pacientes fueron: fatiga, prurito, sequedad de boca, insomnio, trastornos del sueño y disgeusia.

Ha habido raros casos de miopatía y rabdomiolisis.

En la extensión de la evaluación clínica de lovastatina durante 48 semanas (estudio EXCEL) en la que se comparó la lovastatina con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron similares a las de los estudios iniciales, y su frecuencia no fue estadísticamente diferente con TAUCOR que con placebo.

Desde la comercialización del fármaco se han descrito las siguientes reacciones adversas adicionales: hepatitis, ictericia colestática, vómitos, anorexia, parestesia y trastornos psíquicos incluyendo ansiedad, necrosis epidérmica tóxica y eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Se ha informado raramente un aparten síndrome de hipersensibilidad que ha incluido uno o más de los siguientes rasgos: anafilaxia, angioedema, síndrome lupus-like, polimialgia reumática, vasculitis, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, escalofríos, disnea y malestar general.

Trastornos musculoesqueléticos:

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

Hallazgos en las pruebas de laboratorio

En raras ocasiones se han comunicado incrementos marcados y persistentes de las transaminasas séricas (ver PRECAUCIONES). También se han comunicado otras anomalías en los tests de función hepática, incluyendo elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se han comunicado incrementos en la creatinfosfoquinasa sérica (atribuibles a la fracción no cardíaca de la CPK). Estas elevaciones han sido habitualmente ligeras y transitorias, elevaciones marcadas se han comunicado rara vez (ver PRECAUCIONES, Efectos Musculares)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

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

Actualmente se desconoce si la lovastatina y sus metabolitos son dializables.

Cinco voluntarios sanos tomaron hasta 200 mg de lovastatina en una sola dosis y no sufrieron ningún trastorno de importancia clínica. Se han notificado unos cuantos casos de sobredosificación 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

TAUCOR 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 hipercolesterolemizante.

La forma activa de lovastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, el 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 sustancialmente más altas que en tejidos no diana. Lovastatina está sujeta a extensa extracción de primer paso hepático, lugar primario de acción, con la subsiguiente excreción del fármaco en bilis.

TAUCOR ha sido estudiado en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria cuando la dieta sola ha resultado insuficiente. TAUCOR 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. Al suspender la administración de TAUCOR, las concentraciones de colesterol total han vuelto a sus valores anteriores al tratamiento.

Se ha comprobado que TAUCOR 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 TAUCOR sobre la aterosclerosis coronaria en tres ensayos realizados por el método 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 TAUCOR en 331 pacientes con 220-300 mg/del (5,70 – 7,77 nmol/l) de colesterol sérico. TAUCOR retardó significativamente la progresión de las lesiones y disminuyó el número de pacientes con lesiones nuevas.

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

En el Estudio de la Placa Asintomática de la Arteria Carótida (ACAPS), 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 nmol/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 el 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 es convertida rápidamente por hidrólisis en el β -hidroxiácido correspondiente, el cual es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta inhibición de la 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, su punto primario de acción, con excrección 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 (depuración 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La DL_{50} por vía oral de lovastatina en ratones es de 20 g/kg.

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se observó ningún indicio de efecto tumorigénico 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) de 80 mg diarios en una persona de 70 kg de peso).

En un estudio sobre carcinogenicidad de 21 meses de duración en ratones, se observó un aumento significativo ($p < 0,05$) en la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares espontáneos con la dosificación de 500 mg/kg/día de lovastatina (aproximadamente 437 veces mayor que la DMRH). No se observaron cambios similares en la rata, ni en los ratones que recibieron dosificaciones de 20 y 100 mg/kg/día (18 y 90 veces mayor que 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 de elución alcalina *in vitro* con hepatocitos de rata o de ratón, un estudio progresivo de mutación en células V-79 de mamífero, un estudio de aberración cromosómica *in vitro* de células de ovario de hámster chino, ni en un estudio de aberración cromosómica *in vivo* 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, estearato marnésico, butil hidroxianisol (E320), indigotina (E132) y en TAUCOR 40mg (además) amarillo de quinoleína (E104).

6.2 Incompatibilidades

No se conocen

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Condiciones normales

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster 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.

6.7. Presentación/es y precio de venta al público

TAUCOR 20 mg se presenta en envases de 30 y 500 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 20 mg de lovastatina.

TAUCOR 40 mg se presenta en envases de 30 y 500 comprimidos conteniendo cada uno 40 mg de lovastatina

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España S.L.
Av. Diagonal, 490
08006 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TAUCOR 20 mg N° RDGFPS: 58.757

TAUCOR 40 mg N° RDGFPS: 60.835

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

TAUCOR 20 mg Revalidado en Julio 2000

TAUCOR 40 mg Revalidado en Diciembre 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 1998

11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta para tratamientos de larga duración

12. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal de los beneficiarios.