

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lovastatina Bexal 20 mg comprimidos EFG

Lovastatina Bexal 40 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lovastatina Bexal 20 mg: cada comprimido contiene 20 mg de lovastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 64,50 mg de lactosa monohidrato

Lovastatina Bexal 40 mg: cada comprimido contiene 40 mg de lovastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 129,00 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Lovastatina Bexal 20 mg: comprimidos ranurados, redondos, de color blanco.

Lovastatina Bexal 40 mg: comprimidos ranurados, redondos, de color rosa.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para 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 lovastatina y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con lovastatina.

##### *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 lovastatina.

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 lovastatina 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 lovastatina 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 lovastatina sola, 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*

Lovastatina es efectiva sola o en combinación con resinas secuestradoras de ácidos biliares.

En pacientes tratados con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, otros fibratos o dosis hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/día) de niacina concomitantemente con lovastatina, la dosis de lovastatina no debe superarlos 20 mg/día. En pacientes que toman amiodarona o verapamilo concomitantemente con lovastatina, la dosis de lovastatina no debe superar los 40 mg/día (ver sección 4.4 y sección 4.5).

### *Insuficiencia renal*

Puesto que lovastatina 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 (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

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

Se incluyen los datos disponibles en la sección 4.8 y 5.1 pero no es posible establecer una recomendación en cuanto a la dosis.

## **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 (ver sección 4.6).
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 4.5).

#### 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 quinasa (CK) superiores a 10 x el 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 inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de lovastatina y los siguientes medicamentos:

Los inhibidores potentes de CYP3A4 p.ej., itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona, particularmente con dosis elevadas de lovastatina (ver sección 4.5).

Medicamentos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos: gemfibrozilo, otros fibratos o dosis hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/día) de niacina, especialmente con dosis más altas de lovastatina (ver sección 4.5).

Otros medicamentos:

Ciclosporina o danazol particularmente con dosis elevadas de lovastatina (ver sección 4.5).

Amiodarona o verapamilo: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se utiliza amiodarona o verapamilo concomitantemente con dosis altas de algún inhibidor de la HMG-CoA (ver sección 4.5).

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía puede aumentar cuando se utiliza ácido fusídico concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA (ver sección 4.4).

Como otros inhibidores de la HMG-CoA, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la dosis.

En un estudio clínico (EXCEL) en el que los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados y monitorizados, en el que se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan, hubo un caso de miopatía entre los 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 creatininasasa**

La creatininasasa (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:

- Pacientes de edad avanzada (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, se debe valorar 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 en tratamiento con una estatina, se deben determinar 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 x LSN, se debe considerar la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento se debe interrumpir.

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 se debe interrumpir temporalmente unos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

### **Consecuentemente**

1. Se debe evitar el uso de lovastatina de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, o nefazodona). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, la terapia con lovastatina se debe suspender durante el tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con otros medicamentos con potente efecto inhibidor sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas a menos que los beneficios del tratamiento combinado justifiquen el aumento del riesgo.
2. La dosis de lovastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes en tratamiento con que reciben medicación concomitante con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, otros fibratos o dosis

hipolipemiantes ( $\geq 1\text{g/día}$ ) de niacina. El uso concomitante de lovastatina con gemfibrozilo se debe evitar a menos que el beneficio sobre los niveles de lípidos en sangre se supere el aumento del riesgo que supone el uso concomitante de ambos medicamentos. Los beneficios del tratamiento de lovastatina en pacientes que toman otros fibratos, niacina, ciclosporina o danazol deben ser cuidadosamente evaluados frente al riesgo que supone el uso concomitante de estos medicamentos. La adición de fibratos o niacina al tratamiento con lovastatina supone poca reducción adicional del colesterol-LDL, pero se obtiene mayor reducción de los TG y aumentos posteriores en el colesterol-HDL. En estudios clínicos pequeños, a corto plazo con un estrecho seguimiento se observó que la combinación de fibratos o niacina con dosis bajas de lovastatina no produjo miopatía.

3. La dosis de lovastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo. Se debe evitar el uso concomitante de lovastatina a dosis superiores a 40 mg al día con amiodarona o verapamilo, a menos que el beneficio supere el posible riesgo de miopatía. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en tratamiento con ácido fusídico y lovastatina. Se puede considerar la suspensión temporal del tratamiento con lovastatina.
4. Debe advertirse a todos los pacientes que inician el tratamiento con lovastatina, o con aumento de dosis de lovastatina, del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. El tratamiento con lovastatina se debe suspender inmediatamente si se sospecha o se confirma miopatía. La presencia de estos síntomas, y/o un nivel de CK  $> 10$  veces al límite superior de lo normal indica miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas musculares y el aumento de CK se resolvieron en los pacientes en los que el tratamiento se suspendió inmediatamente. Se debe considerar la determinación periódica de CK en pacientes que inician el tratamiento con lovastatina o cuya dosis se está aumentando, pero no hay seguridad de que este seguimiento evite la miopatía.
5. Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con lovastatina tenían historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de la diabetes mellitus de larga duración. Estos pacientes requieren un seguimiento estrecho. El tratamiento con lovastatina se debe interrumpir temporalmente unos días antes de la cirugía mayor electiva y cuando cualquier proceso médico o quirúrgico.

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.

### **Efectos 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 lovastatina, 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 medicamento 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 lovastatina 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 medicamento.

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

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con una historia pasada de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa es una contraindicación para el uso de lovastatina (ver sección 4.3).

### **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.

### **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 intersticial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir.

### **Población pediátrica**

En limitados estudios controlados (ver secciones 4.8 y 5.1) no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o maduración sexual en los chicos adolescentes o sobre la duración del ciclo menstrual en las chicas. Se debe aconsejar a las adolescentes de sexo femenino sobre los métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con lovastatina (ver secciones 4.3 y 4.6). Lovastatina no ha sido suficientemente estudiado en niños pre-púberes o chicas pre-menárquicas, ni en pacientes menores de 10 años de edad.

### **Pacientes de edad avanzada**

En un estudio controlado en pacientes mayores de 60 años, la eficacia de lovastatina 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, lovastatina ha sido menos efectiva, posiblemente debido a que estos pacientes no tienen receptores para LDL funcionantes.

Lovastatina parece causar, probablemente, más aumento de las transaminasas séricas (ver sección 4.8) en estos pacientes homocigóticos.

### **Hipertrigliceridemia**

Lovastatina tiene solo un moderado efecto hipotrigliceridemiante y no está indicado cuando la hipertrigliceridemia es la anomalía de más importancia (p.ej., hiperlipemias tipos I, IV y V).

### **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/m<sup>2</sup>, 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 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 medicamentos metabolizados por CYP3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis por aumento de la concentración plasmática de lovastatina.

Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV y nefazodona.

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

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

### Interacciones farmacocinéticas

### *Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre lovastatina*

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 (ver sección 4.2 y sección 4.4).



### *Ciclosporina*

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis elevadas de lovastatina (ver sección 4.2 y sección 4.4). 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 (ver sección 4.2 y sección 4.4).

### *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 (ver sección 4.4).

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 como 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, medicamentos hipoglucemiantes (cloropropamida, glipizida, gliburida, insulina), sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Lovastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

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 medicamentos 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 lovastatina. El tratamiento con lovastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

##### 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 lovastatina no deben dar el pecho a sus hijos (ver sección 4.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Lovastatina no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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**

Por lo general lovastatina se tolera bien, la mayor parte de reacciones adversas han sido leves y de naturaleza transitoria.

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 medicamento 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 reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias de reacciones adversas se definen como: Muy frecuentes ( $>1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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 hepáticos:

*Raras:* ictericia colestásica, hepatitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

*Raras:* anorexia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

*Raras:* miopatía, rabdomiólisis (ver sección 4.4), 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) (ver sección 4.4).

*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) (ver sección 4.4).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales con algunas estatinas:

- pérdida de la memoria,
- disfunción sexual,
- depresión,
- casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con el tratamiento de unos prolongado (ver sección 4.4),
- Diabetes Mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/L, el IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

#### Población pediátrica

Se evaluó la seguridad y eficacia de lovastatina (10, 20 y 40 mg al día) en 100 pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en ensayos clínicos controlados de una duración de 48 semanas para los adolescentes de sexo masculino y de 24 semanas de duración en las chicas que se encontrasen al menos en menos un año después de la menarquia. Dosis mayores de 40 mg no se han estudiado en esta población.

El perfil de seguridad de lovastatina obtenido a partir de estos limitados estudios controlados fue generalmente similar al obtenido en adultos, con la excepción de una reducción estadísticamente significativa en los niveles de LH en las adolescentes de sexo femenino en tratamiento con lovastatina. No hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los chicos adolescentes o en la duración del ciclo menstrual en las chicas (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### **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 nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

[www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

No se puede recomendar ningún tratamiento específico para la sobredosis de lovastatina 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: agentes reductores de los lípidos séricos / reductores del colesterol y triglicéridos / inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA02

Lovastatina 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 medicamento hipocolesterolemiante.

La forma activa de lovastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima 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 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 medicamento en bilis.

Lovastatina ha sido estudiada en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria cuando la dieta sola ha resultado insuficiente. Lovastatina 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 lovastatina, las concentraciones de colesterol total han vuelto a sus valores anteriores al tratamiento.

Se ha comprobado que lovastatina 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 lovastatina 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 lovastatina en 331 pacientes con 220-300 mg/dl (5,70 - 7,77 mmol/l) de colesterol sérico. Lovastatina retardó significativamente la progresión de las lesiones y disminuyó el número de pacientes con lesiones nuevas.

En los otros dos ensayos clínicos, lovastatina, 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 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.

### Población pediátrica

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 132 chicos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (valor basal de C-LDL 189-500 mg/dL) fueron aleatorizados para recibir lovastatina (n = 67) o placebo (n = 65) durante 48 semanas. La dosis de lovastatina fue de 10 mg una vez al día por la noche durante las primeras 8 semanas, 20 mg durante las siguientes 8 semanas, y 40 mg a partir de entonces. Lovastatina redujo significativamente el valor basal medio del C-total un 19,3%, el valor medio de C-LDL en un 24,2% y los valores medios de los niveles de apolipoproteína B en un 21%.

En otro estudio similar aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 54 chicas de 10-17 años de edad por lo menos un año después de su menarquia con hipercolesterolemia familiar heterocigota (valor basal de C-LDL 160-400 mg/dL) fueron aleatorizadas para recibir lovastatina (n = 35) o placebo (n = 19) durante 24 semanas. La dosis de lovastatina fue de 20 mg una vez al día por la noche para las primeras 4 semanas, y 40 mg a partir de entonces. Lovastatina redujo significativamente el valor medio basal del C-total un 22,4%, el valor medio de C-LDL en un 29,2%, los niveles medios de apolipoproteína B en un 24,4% y los niveles medios de triglicéridos en un 22,7%.

La seguridad y la eficacia de dosis superiores a 40 mg al día no han sido estudiadas en niños. La eficacia a largo plazo del tratamiento con lovastatina en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta no se ha establecido.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Lovastatina es una lactona que *in vivo* se hidroliza rápidamente en el  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $^{14}\text{C}$ , 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 (ver sección 4.5).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Lovastatina 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 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) 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 recibieran dosis de 20 y de 100 mg/kg/día (18 y 90 veces mayores 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 *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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> área de superficie corporal).

No se han encontrado efectos relacionados con el medicamento 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**

LOVASTATINA BEXAL 20 mg:

Butil hidroxianisol (E320)

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Lactosa monohidrato

LOVASTATINA BEXAL 40 mg:

Butil hidroxianisol (E320)

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Lactosa monohidrato

Óxido de hierro rojo (E 172)



## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Lovastatina Bexal 20 mg comprimidos se presenta en envases de 28 comprimidos, en blister de PVC-PVDC/Aluminio

Lovastatina Bexal 40 mg comprimidos se presenta en envases de 28 comprimidos, en blister de PVC-PVDC/Aluminio

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lovastatina Bexal 20 mg comprimidos EFG, N° Registro: 63.326

Lovastatina Bexal 40 mg comprimidos EFG, N° Registro: 63.327

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

Fecha de la primera autorización: septiembre de 2000

Fecha de renovación: marzo 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2015