

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluvastatina Teva 20 mg cápsulas duras EFG
Fluvastatina Teva 40 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de 20 mg contiene 20 mg de fluvastatina (como fluvastatina sódica).
Cada cápsula dura de 40 mg contiene 40 mg de fluvastatina (como fluvastatina sódica).

Excipientes con efecto conocido:

20 mg:

Cada cápsula contiene 99,6 mg de lactosa monohidrato

40 mg:

Cada cápsula contiene 199,2 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

20 mg:

Las cápsulas de 20 mg tienen el cuerpo de color marfil opaco y la tapa de color rosa opaco marcadas con 93/7442 y contienen en su interior un polvo de color blanquecino/amarillento con pequeños aglomerados.

40 mg:

Las cápsulas de 40 mg tienen el cuerpo de color amarillo opaco y la tapa de color rosa opaco marcadas con 93/7443 y contienen en su interior un polvo de color blanquecino/amarillento con pequeños aglomerados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dislipidemia

Tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, como tratamiento adjunto a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas (p.ej. ejercicio físico y reducción de peso) no ha sido suficiente.

Prevención secundaria en la enfermedad cardiaca coronaria

Prevención secundaria de eventos cardíacos adversos mayores en adultos con enfermedad cardiaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Dislipidemia

Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina, el paciente debe someterse a una dieta baja en colesterol, que debe mantenerse mientras dure el tratamiento.

Las dosis de inicio y mantenimiento deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales de LDL-C y el objetivo que se recomiende alcanzar con el tratamiento.

El rango de dosis recomendado es 20 a 80 mg/día. Para los pacientes que como objetivo se requiera una reducción del LDL-C < 25% como dosis de inicio puede utilizarse 20 mg de fluvastatina administrados en por la noche. Para los pacientes que como objetivo se requiera una reducción del LDL-C \geq 25%, la dosis de inicio recomendada es de 40 mg de fluvastatina administrados por la noche. La dosis puede incrementarse hasta 80 mg de fluvastatina diarios, administrados como una dosis única (un comprimido de 80 mg de fluvastatina de liberación prolongada) a cualquier hora del día o administrado como una cápsula de 40 mg de fluvastatina dos veces al día (una dosis por la mañana y otra dosis por la noche). El máximo efecto hipolipemiante se alcanza a las 4 semanas de iniciar el tratamiento. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

Prevención secundaria en la enfermedad cardiaca coronaria

En pacientes con enfermedad cardiaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea, la dosis diaria adecuada es 80 mg de fluvastatina.

La fluvastatina es efectiva en monoterapia. Cuando se utiliza fluvastatina en asociación con colestiramina u otras resinas, debe administrarse al menos 4 horas después de la resina para evitar una interacción significativa por la unión del fármaco a la resina. En los casos en que sea necesaria la coadministración con fibratos o niacina, debe valorarse cuidadosamente el riesgo y el beneficio del tratamiento concomitante (para administrarlo con fibratos o niacina ver sección 4.5).

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina en niños de 9 años de edad y mayores y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el paciente debe someterse a una dieta estándar baja en colesterol, y ésta debe mantenerse mientras dure el tratamiento.

La dosis de inicio recomendada es una cápsula de 20 mg de fluvastatina. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 6 semanas. Las dosis iniciales deben individualizarse según las concentraciones basales de C-LDL y el objetivo que se recomienda alcanzar con el tratamiento. La dosis diaria máxima es 80 mg administrada como 40 mg de fluvastatina dos veces al día o como un comprimido de liberación prolongada de 80 mg de fluvastatina una vez al día.

No se ha investigado el uso de fluvastatina en combinación con ácido nicotínico, colestiramina o fibratos en niños y adolescentes.

Fluvastatina sólo se ha investigado en niños de 9 años y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Insuficiencia renal

La fluvastatina se aclara por el hígado y menos de un 6% se excreta por la orina. La farmacocinética permanece inalterada en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. Por ello, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes, sin embargo, debido a la limitada experiencia con dosis > 40 mg/día en caso de insuficiencia renal grave (ClCr <0,5 ml/seg o 30 ml/min), la administración de estas dosis debe iniciarse con precaución.

Insuficiencia hepática

La fluvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas sin causa aparente (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2.).

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Forma de administración

Las cápsulas de Fluvastatina Teva pueden administrarse con o sin comida y deben tragarse enteras con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

Fluvastatina está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de los niveles de transaminasas séricas sin causa aparente (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).
- durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función hepática

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de fallos hepáticos mortales y no mortales con algunas estatinas, incluida la fluvastatina. Aunque no se ha determinado una relación causal con el tratamiento con fluvastatina, se debe advertir a los pacientes que informen sobre cualquier síntoma o signo potencial de insuficiencia hepática (por ejemplo, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, deterioro de la función cerebral, fácil aparición de hematomas o sangrado) y tratamiento. Se debe considerar la interrupción.

Como con otros fármacos hipolipemiantes, se recomienda realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina y a las 12 semanas de iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis y de forma periódica a partir de entonces. Si el aumento en la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) excede 3 veces el límite superior del intervalo normal de manera persistente, se debe interrumpir el tratamiento. En casos muy raros, se ha descrito hepatitis que podría estar relacionada con el fármaco, que remitió tras la interrupción del mismo.

Se debe tener precaución al administrar fluvastatina a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o ingesta de grandes cantidades de alcohol.

Función musculoesquelética

Rara vez se ha notificado miopatía con la administración de fluvastatina. Miositis y rabdomiólisis se han notificado muy raramente. En pacientes con mialgias difusas de etiología desconocida, sensibilidad o debilidad muscular y/o una elevación marcada de los valores de creatinquinasa (CK), debe considerarse la posibilidad de miopatía, miositis o rabdomiólisis. Por ello, deberá indicarse a los pacientes que informen inmediatamente si sufren dolor muscular de etiología desconocida, sensibilidad o debilidad muscular, especialmente si van acompañados de malestar o fiebre.

Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)

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 creatinquinasa sérica, que persisten a pesar de la supresión del tratamiento con la estatina.

Interacción con ácido fusídico

Fluvastatina no debe administrarse concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que busque atención médica de inmediato si experimenta algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia con estatinas puede reiniciarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesite ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la coadministración de fluvastatina y ácido fusídico solo debe considerarse caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Determinación de la creatinquinasa

No existe evidencia de que se requiera un control rutinario de los niveles de CK plasmática total u otros niveles de enzimas musculares en pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas. Si hay que determinar la CK, no deberá hacerse después de realizar un ejercicio intenso o en presencia de cualquier otra causa alternativa que aumente la CK, ya que ello dificulta la interpretación del resultado.

Antes del tratamiento

Al igual que sucede con otras estatinas, los médicos deben prescribir fluvastatina con precaución en pacientes con factores que predispongan a la aparición de rabdomiolisis y sus complicaciones.

Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina debe realizarse una determinación de los niveles de creatinquinasa en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso de alcohol
- Sepsis
- Hipotensión
- Excesivo ejercicio muscular
- Cirugía mayor
- Trastornos severos metabólicos, endocrinos o electrolitos
- En pacientes de edad avanzada (superior a 70 años), debe valorarse la necesidad de esta determinación teniendo en cuenta la presencia de otros factores de predisposición a la aparición de rabdomiolisis.

En todas las situaciones enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y, en caso de iniciar el tratamiento, se recomienda un control clínico.

Si los niveles de CK son significativamente elevados ($> 5x$ límite superior de la normalidad, LSN) deben determinarse de nuevo después de 5 a 7 días, para confirmar los resultados. Si los niveles basales de CK todavía son significativamente elevados ($> 5x$ LSN), no debe iniciarse el tratamiento.

Durante el tratamiento

Si los pacientes que reciben fluvastatina presentan síntomas musculares tales como dolor, debilidad o calambres, deben determinarse los niveles de CK. Si los valores hallados son significativamente elevados ($> 5x$ LSN), debe interrumpirse el tratamiento.

Si los síntomas musculares son graves y causan molestias diarias, debe valorarse la interrupción del tratamiento aunque los niveles de CK sean $\leq 5x$ LSN

Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a ser normales, puede valorarse la reintroducción de fluvastatina u otra estatina a la dosis más baja y bajo un control estricto.

Se ha notificado un aumento del riesgo de miopatía en aquellos pacientes que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores (incluyendo la ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico, eritromicina, en combinación con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa distintos a la fluvastatina. En informes post-comercialización se han notificado casos aislados de miopatía con la administración concomitante de fluvastatina y ciclosporina y de fluvastatina y colchicina.

Fluvastatina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos de forma concomitante (ver sección 4.5).

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Fluvastatina Teva debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Enfermedad intersticial pulmonar

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente durante el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Se presentan síntomas que pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad intersticial pulmonar el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Hay alguna evidencia de que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo que diabetes en el futuro, pueden provocar hiperglucemia para la cual el tratamiento formal de la diabetes es adecuado. Sin embargo, este riesgo se puede superar debido a una reducción del riesgo cardiovascular con estatinas y por lo tanto no debería ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Pacientes con riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 5,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados clínica y bioquímicamente de acuerdo a las directrices nacionales.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

En pacientes menores de 18 años no se han estudiado la eficacia y la seguridad durante periodos de tratamiento superiores a dos años. No hay datos disponibles sobre la maduración física, intelectual y sexual para periodos de tratamiento prolongado. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con fluvastatina en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta. (ver sección 5.1).

La fluvastatina sólo se ha investigado en niños de 9 años de edad y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (para más detalles, ver sección 5.1). En caso de niños en edad pre-pubertal, los posibles riesgos y beneficios se deben evaluar minuciosamente antes de iniciar el tratamiento, dada la experiencia tan escasa en este grupo.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

No se dispone de datos sobre el uso de fluvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una condición muy rara.

Excipientes

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fibratos y niacina

La administración concomitante de fluvastatina con benzafibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato o niacina (ácido nicotínico) no ejerce un efecto clínicamente relevante sobre la biodisponibilidad de fluvastatina o del otro fármaco hipolipemiante. Dado que se ha observado un aumento del riesgo de miopatía y/o rabiomólisis en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con alguna de estas moléculas, el riesgo y el beneficio del tratamiento concomitante debe sopesarse cuidadosamente y estas combinaciones sólo deben emplearse con precaución (ver sección 4.4).

Colchicina

Se han notificado casos aislados de miotoxicidad, incluidos dolor y debilidad muscular y rabdomiolisis, durante la administración concomitante de colchicina. Debe valorarse cuidadosamente el cociente riesgo/beneficio y utilizarse estas combinaciones con precaución (ver apartado 4.4).

Ciclosporina

Los estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante renal indican que la biodisponibilidad de fluvastatina (hasta 40 mg/día) no aumenta hasta un grado clínicamente significativo en pacientes con regímenes estables de ciclosporina. Los resultados de otro estudio en el que se administró 80 mg de fluvastatina comprimidos de liberación prolongada a pacientes con trasplante renal estables en régimen de ciclosporina mostraron que la exposición a fluvastatina (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) aumentaron 2 veces en comparación con los datos históricos de los pacientes sanos. A pesar de que estos incrementos en los niveles de fluvastatina no fueron clínicamente significativos, debe utilizarse esta combinación con precaución (ver sección 4.4). El tratamiento de inicio y mantenimiento de fluvastatina debe ser con la dosis más baja posible cuando se combine con ciclosporina.

La fluvastatina (40 mg y 80 mg) no tiene efecto sobre la biodisponibilidad de ciclosporina cuando se administran de manera concomitante.

Warfarina y otros derivados cumarínicos

En voluntarios sanos, el uso de fluvastatina y warfarina (dosis única) no ejerció una influencia negativa sobre los niveles plasmáticos de la warfarina y el tiempo de protrombina en comparación con la warfarina sola.

Sin embargo, muy raramente se han notificado hemorragias y/o aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que habían recibido concomitantemente fluvastatina y warfarina u otros derivados cumarínicos. Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina en pacientes que reciban warfarina u otros derivados cumarínicos al iniciar, interrumpir o modificar la dosis del tratamiento con fluvastatina.

Rifampicina

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos previamente tratados con rifampicina (rifampina) dio lugar a una reducción de la biodisponibilidad de fluvastatina en aproximadamente un 50%. A pesar de que actualmente no existe evidencia clínica de que se altere la eficacia hipolipemiante de fluvastatina, en los pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con rifampicina (p.ej. tratamiento de tuberculosis), puede ser necesario un ajuste adecuado de la dosis de fluvastatina para garantizar una reducción satisfactoria de los niveles lipídicos.

Antidiabéticos orales

En los pacientes que reciben sulfonilureas por vía oral (glibenclamida (gliburida), tolbutamida para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) (tipo 2), la adición de fluvastatina no induce variaciones clínicamente significativas en el control de la glucemia.

En pacientes con DMNID tratados con glibenclamida (n=32), la administración de fluvastatina (40 mg dos veces al día durante 14 días) aumentó la C_{max}, el AUC y la t_{1/2} de glibenclamida aproximadamente en un 50%, 69% y 121%, respectivamente. La glibenclamida (5-20 mg/día) aumentó la C_{max} y el AUC de fluvastatina en 44% y 51%, respectivamente. En este estudio no se presentaron modificaciones en los niveles de glucosa, insulina ni péptido C. Sin embargo, los pacientes en tratamiento concomitante con glibenclamida (gliburida) y fluvastatina deben continuar siendo controlados adecuadamente cuando la dosis de fluvastatina aumente a 80 mg al día.

Secuestrantes de ácidos biliares

Fluvastatina debe administrarse al menos 4 horas después de una resina (p.ej. colestiramina) para evitar una interacción significativa debida a la unión de la resina al fármaco.

Fluconazol

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos tratados previamente con fluconazol (inhibidor de la CYP 2C9) dio lugar a un incremento de la exposición y de la concentración máxima de fluvastatina en aproximadamente un 84% y un 44%. A pesar de que no hubo evidencia clínica de que el perfil de seguridad

de fluvastatina se viera alterado en los pacientes tratados previamente con fluconazol durante 4 días, debe tenerse precaución cuando se administre fluvastatina de forma concomitante con fluconazol.

Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina e inhibidores de la bomba de protones

La administración concomitante de fluvastatina con cimetidina, ranitidina u omeprazol produce un aumento en la biodisponibilidad de fluvastatina, que, no obstante, no tiene relevancia clínica.

Fenitoína

La magnitud total de las variaciones en la farmacocinética de fenitoína durante la administración concomitante con fluvastatina es relativamente reducida y no es clínicamente significativa. Por lo tanto, durante la administración concomitante con fluvastatina es suficiente un control rutinario de los niveles plasmáticos de fenitoína.

Agentes cardiovasculares

No se presentan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando fluvastatina se administra conjuntamente con propanolol, digoxina, losartán o amlodipino. En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere monitorización ni ajustes de la dosis cuando fluvastatina se administra de forma concomitante con estos agentes.

Itraconazol y eritromicina

La administración concomitante de fluvastatina con itraconazol y eritromicina, potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, ejerce un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de fluvastatina. Dada la mínima participación de esta enzima en el metabolismo de fluvastatina, cabe esperar que no sea probable que otros inhibidores de la CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, ciclosporina) afecten a la biodisponibilidad de fluvastatina.

Ácido fusídico

La fluvastatina no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de fluvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Los pacientes deben ser advertidos de buscar consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

La terapia con estatinas debe reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, si se necesita prolongar el tratamiento sistémico con ácido fusídico, por ejemplo para el tratamiento de infecciones severas, la coadministración de fluvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso a caso y bajo estrecha supervisión médica.

Zumo de pomelo

Considerando la ausencia de interacción entre fluvastatina y otros sustratos de la CYP3A4, no es de esperar que fluvastatina interactúe con el zumo de pomelo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Si una paciente queda embarazada mientras toma fluvastatina, se debe suspender la terapia.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de fluvastatina durante el embarazo. Puesto que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis del colesterol y, posiblemente, de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, podría dañar el feto si se administra a una mujer embarazada. Por ello, la fluvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Sobre la base de los datos preclínicos, se espera que fluvastatina se excrete en la leche materna. No existe información suficiente sobre los efectos de fluvastatina en recién nacidos/lactantes.

Fluvastatina está contraindicada en mujeres que estén amamantando.

Fertilidad

En estudios con animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de machos y hembras.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son síntomas gastrointestinales leves, insomnio y cefalea.

Las reacciones adversas a los medicamentos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, con las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente, utilizando la siguiente convención (CIOMS III), también se proporciona para cada reacción adversa al medicamento: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|--------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raras | Trombocitopenia. |
| Trastornos del sistema inmunológico | Raras | Reacciones de hipersensibilidad (rash, urticaria) |
| | Muy raras | Reacción anafiláctica |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea |
| | Muy raras | Parestesia, disestesia, hipoestesia también conocidas por estar asociadas con trastornos hiperlipidémicos subyacentes. |
| | No conocida | Miastenia grave |
| Trastornos oculares | No conocida | Miastenia ocular |
| Trastornos respiratorios, torácicos | No conocida* | Enfermedad pulmonar intersticial |

| | | |
|---|--------------------------|--|
| y mediastínicos | | |
| Trastornos vasculares | Muy raras | Vasculitis. |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Náuseas, dolor abdominal, dispepsia, |
| | Muy raras | Pancreatitis. |
| | No conocida* | Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | Muy raras | Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy raras | Angioedema, edema facial y otras reacciones cutáneas (p. Ej., Eccema, dermatitis, exantema ampoloso) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Raras | Mialgia, debilidad muscular y miopatía. |
| | Muy raras | Rabdomiolisis, reacciones de tipo lupus eritematoso, miositis |
| | No conocida | Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuencia no conocida * | Disfunción eréctil |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre, aumento de transaminasas en sangre |

* Basado en la experiencia poscomercialización con fluvastatina a través de informes de casos espontáneos y casos publicados. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, por lo que se clasifica como desconocida.

Con algunas estatinas se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, historial de hipertensión).
- Tendinopatía, algunas veces complicada con rotura de tendones.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

El perfil de seguridad de fluvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, evaluado en 114 pacientes de 9 a 17 años tratados en dos ensayos clínicos abiertos no comparativos, fue similar al observado en adultos. En ambos ensayos clínicos, no se observaron efectos sobre el crecimiento y la maduración sexual. La capacidad de los ensayos para detectar algún efecto del tratamiento en esta área fue baja.

Valores de laboratorio

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros agentes hipolipemiantes se han asociado con cambios en los índices bioquímicos de la función hepática. Los análisis agregados de ensayos clínicos controlados confirman elevaciones de los niveles de alanina aminotransferasa o de aspartato aminotransferasa superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en un 0,2% de pacientes con 20 mg/día de fluvastatina cápsulas, un 1,5% a 1,8% con 40 mg/día de fluvastatina cápsulas, un 1,9% con 80 mg/día de fluvastatina comprimidos y en un 2,7% a 4,9% con 40 mg de fluvastatina dos veces al día. La mayoría de pacientes con estos valores bioquímicos anormales fueron asintomáticos. Un número muy pequeño de pacientes (0,3 a 1,0 %) presentó unas marcadas elevaciones de los niveles de CK superiores a 5 x LSN.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha se dispone de poca experiencia con sobredosis de fluvastatina. No se dispone de un tratamiento específico para una sobredosis con fluvastatina. En caso de sobredosis, debe administrarse al paciente un tratamiento sintomático y deben instaurarse las medidas de soporte necesarias. Deben monitorizarse las pruebas de la función hepática y los niveles de CK en suero.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10A A04.

Mecanismo de acción

La fluvastatina, agente hipocolesterolemiante obtenido por síntesis, es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima responsable de la conversión del HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. La fluvastatina ejerce su acción principal en el hígado y es principalmente un racemato de los dos eritroenantiómeros de los cuales uno es el que ejerce su actividad farmacológica. La inhibición de la biosíntesis del colesterol reduce su nivel en los hepatocitos, lo cual estimula la producción de los receptores de las LDL, aumentando así la captación de partículas LDL. El resultado final de este mecanismo es una reducción en la concentración plasmática de colesterol.

Efectos farmacodinámicos

Fluvastatina reduce el total-C, el LDL-C, la Apo B, y los triglicéridos y aumenta el HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia mixta.

Eficacia clínica y seguridad

En 12 ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo IIa o IIb, se administró fluvastatina como terapia única a 1.621 pacientes a dosis diarias de 20 mg, 40 mg y 80 mg (40 mg dos veces al día) durante un mínimo de 6 semanas. En un análisis de 24 semanas, dosis diarias de 20 mg, 40 mg y 80 mg dieron lugar a reducciones relacionadas con la dosis del total-C, el LDL-C, la Apo B y los triglicéridos y a aumentos del HDL-C (ver Tabla 2).

Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada se administró a unos 800 pacientes en tres ensayos clínicos pivotaes de 24 semanas de duración con tratamiento activo y se comparó con fluvastatina 40 mg administrado una o dos veces al día. Administrado como una dosis diaria única de 80 mg, fluvastatina comprimidos de liberación prolongada redujo de forma significativa el total-C, el LDL-C, los triglicéridos (TG) y la Apo B (ver Tabla 2).

La respuesta terapéutica es satisfactoria en las dos semanas de tratamiento y la respuesta máxima se alcanza en las cuatro semanas. Tras cuatro semanas de tratamiento, la disminución media del LDL-C fue de un

38% y en la semana 24 (*variable principal*) la disminución media del LDL-C fue de un 35%. También se observaron aumentos significativos de HDL-C.

Tabla 2 Cambio porcentual de la mediana en los parámetros lipídicos desde el valor basal, a la semana 24
Ensayos clínicos controlados con placebo (fluvastatina 20 mg y 40 mg) y ensayos con control activo (fluvastatina 80 mg)

| Dosis | Total-C | | TG | | LDL-C | | Apo B | | HDL-C | |
|--|---------|-----|-----|------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| | N | % Δ | N | % Δ | N | % Δ | N | % Δ | N | % Δ |
| Todos los pacientes | | | | | | | | | | |
| Fluvastatina cápsulas 20 mg ¹ | 747 | -17 | 747 | *-12 | 747 | -22 | 114 | -19 | 747 | +3 |
| Fluvastatina cápsulas 40 mg ¹ | 748 | -19 | 748 | -14 | 748 | -25 | 125 | -18 | 748 | +4 |
| Fluvastatina cápsulas 40 mg dos veces al día ¹ | 257 | -27 | 257 | -18 | 257 | -36 | 235 | -28 | 257 | +6 |
| Fluvastatina comprimidos de liberación prolongada 80 mg ² | 750 | -25 | 750 | -19 | 748 | -35 | 745 | -27 | 750 | +7 |
| Valor basal de TG ≥ 200 mg/dl | | | | | | | | | | |
| Fluvastatina cápsulas 20 mg ¹ | 148 | -16 | 148 | -17 | 148 | -22 | 23 | -19 | 148 | +6 |
| Fluvastatina cápsulas 40 mg ¹ | 179 | -18 | 179 | -20 | 179 | -24 | 47 | -18 | 179 | +7 |
| Fluvastatina cápsulas 40 mg dos veces al día ¹ | 76 | -27 | 76 | -23 | 76 | -35 | 69 | -28 | 76 | +9 |
| Fluvastatina comprimidos de liberación prolongada 80 mg ² | 239 | -25 | 239 | -25 | 237 | -33 | 235 | -27 | 239 | +11 |

¹ Datos de fluvastatina obtenidos de 12 ensayos clínicos controlados con placebo

² Datos de Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada obtenidos de tres ensayos clínicos controlados con placebo de 24 semanas

En el *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study* (LCAS), se evaluó el efecto de fluvastatina en la aterosclerosis coronaria mediante angiografía coronaria cuantitativa en pacientes masculinos y femeninos (de 35 a 75 años) con enfermedad coronaria y niveles basales de LDL-C de 3,0 a 4,9 mmol/l (115 a 190 mg/dl). En este ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, 429 pacientes fueron tratados con 40 mg/día de fluvastatina o con placebo. Las angiografías coronarias cuantitativas se evaluaron a nivel basal y tras 2,5 años de tratamiento y fueron evaluables en 340 de los 429 pacientes. El tratamiento con fluvastatina enlenteció la progresión de las lesiones de la aterosclerosis coronaria en 0,072 mm (intervalo de confianza del 95% para una diferencia en los tratamientos de -0,1222 a -0,022 mm) durante 2,5 años, medido mediante el cambio en el diámetro mínimo del lumen (fluvastatina -0,028 mm vs. placebo -0,100 mm). No se ha demostrado una correlación directa entre los hallazgos angiográficos y el riesgo de eventos cardiovasculares.

En el *Lescol Intervention Prevention Study* (LIPS), se evaluó el efecto de fluvastatina sobre los eventos adversos cardíacos mayores (MACE; i.e. muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal y revascularización

coronaria) en pacientes con una enfermedad cardíaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea con éxito. El ensayo incluyó a pacientes masculinos y femeninos (de 18 a 80 años) con niveles basales de total-C que oscilaban de 3,5 a 7,0 mmol/l (135 a 270 mg/dl).

En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración de fluvastatina (n=844) a dosis de 80 mg al día durante 4 años redujo de forma significativa el riesgo del primer MACE en un 22% (p=0,013) en comparación con placebo (n=833). El objetivo primario de MACE ocurrió en el 21,4% de los pacientes tratados con fluvastatina frente al 26,7% de los pacientes tratados con placebo (diferencia en riesgo absoluto: 5,2%; IC del 95%: 1,1 a 9,3). Estos efectos beneficiosos fueron particularmente notables en los pacientes diabéticos y en los pacientes con enfermedad multivaso.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La seguridad y eficacia de fluvastatina (cápsulas y comprimidos de liberación prolongada) en pacientes niños y adolescentes de 9-16 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica se ha evaluado en 2 estudios clínicos abiertos no controlados de 2 años de duración. 114 pacientes (66 niños y 48 niñas) recibieron tratamiento con fluvastatina administrada en forma de cápsulas (20 mg/día a 40 mg dos veces al día) o fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día, utilizando un régimen de titulación de dosis en base a la respuesta del LDL-C.

En el primer estudio se incluyeron 29 chicos pre-pubertales de 9-12 años que tenían una concentración de LDL-C superiores a los del percentil 90 para la edad y un progenitor presentaba hipercolesterolemia primaria e historia familiar de cardiopatía isquémica prematura o de xantoma tendinoso. La media basal del C-LDL fue de 226 mg/dl, equivalente a 5,8 mmol/l (intervalo: 137- 354 mg/dl, equivalente a 3,6-9,2 mmol/l). Todos los pacientes comenzaron a tomar las cápsulas de fluvastatina en dosis de 20 mg al día con ajustes posológicos cada 6 semanas hasta alcanzar 40 mg al día, después 80 mg al día (40 mg 2 v/d) para conseguir un objetivo de C-LDL de 96,7-123,7 mg/dl (2,5-3,2 mmol/l).

En el segundo estudio se incluyeron 85 pacientes de ambos sexos de 10 a 16 años, que presentaban un LDL-C > 190 mg/dl (equivalente a 4,9 mmol/l) o LDL-C > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y uno o más factores de riesgo de cardiopatía coronaria, o LDL-C > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y un defecto demostrado del receptor LDL. La media basal del LDL-C fue de 225 mg/dl, equivalente a 5,8 mmol/l (intervalo: 148-354 mg/dl, equivalente a 3,8-8,9 mmol/l). Todos los pacientes comenzaron a tomar las cápsulas de fluvastatina en dosis de 20 mg al día con ajustes posológicos cada 6 semanas hasta alcanzar 40 mg al día, después 80 mg al día (fluvastatina 80 mg en comprimidos de liberación prolongada) para conseguir un objetivo de LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacientes estaban en edad puberal o postpuberal (n=69 se evaluaron para eficacia).

En el primer estudio (en niños pre-puberales), la administración diaria de fluvastatina en dosis de 20-80 mg disminuyó las concentraciones plasmáticas de total-C y LDL-C en un 21% y un 27%, respectivamente. La media basal del LDL-C fue de 161 mg/dl, equivalente a 4,2 mmol/l (intervalo: 74-336 mg/dl, equivalente a 1,9-8,7 mmol/l). En el segundo estudio (en niños y niñas puberales o post-puberales), la administración diaria de fluvastatina en dosis de 20-80 mg disminuyó las concentraciones plasmáticas de total-C y LDL-C en un 22% y un 28%, respectivamente. La media del LDL-C alcanzada fue de 159 mg/dl, equivalente a 4,1 mmol/l (intervalo: 90-295 mg/dl, equivalente a 2,3-7,6 mmol/l).

La dosis diaria de la mayoría de los pacientes de ambos estudios (83% en el primer estudio y 89% en el segundo) se ajustó hasta la dosis máxima de 80 mg. En el punto final del estudio, el 26%- 30% de los pacientes de ambos estudios alcanzó el LDL-C objetivo de < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La fluvastatina se absorbe rápida y completamente (98%) tras la administración oral de una solución en voluntarios en ayunas. Tras la administración oral de fluvastatina comprimidos de liberación prolongada, y

en comparación con las cápsulas, la velocidad de absorción de fluvastatina es casi un 60% más lenta en tanto que el tiempo medio de permanencia de fluvastatina aumenta en aproximadamente unas 4 horas. Si se administra después de la ingesta de alimentos, la absorción es más lenta.

Distribución

Fluvastatina actúa principalmente en el hígado, que es a su vez el órgano principal de su metabolismo. La biodisponibilidad absoluta es variable y aumenta con dosis crecientes. La biodisponibilidad absoluta, determinada a partir de las concentraciones en sangre sistémica, es del 24%. El volumen de distribución aparente (V_z/f) del fármaco es de 330 l. Más de un 98% del fármaco circulante se une a proteínas plasmáticas, una proporción que es independiente de la concentración plasmática de fluvastatina así como de warfarina, ácido salicílico y gliburida.

Biotransformación

La fluvastatina se metaboliza principalmente en el hígado. El fármaco circulante lo forma principalmente la fluvastatina y el metabolito farmacológicamente inactivo, ácido N-desisopropilpropiónico. Los metabolitos hidroxilados son activos, pero no circulan sistémicamente. Existen múltiples vías alternativas del citocromo P450 (CYP450) para la biotransformación de fluvastatina y por lo tanto su metabolismo es relativamente insensible a la inhibición de la isoenzima CYP450.

La fluvastatina inhibió solamente el metabolismo de los compuestos metabolizados mediante la isoenzima CYP2C9. Por ello, a pesar del potencial existente para la interacción competitiva entre fluvastatina y los sustratos de la isoenzima CYP2C9, como diclofenaco, fenitoína, tolbutamida y warfarina, los datos clínicos indican que esta interacción es poco probable.

Eliminación

Tras la administración de β H-fluvastatina sódica en voluntarios sanos, aprox. un 6% de la radioactividad se recuperó en orina y un 93% en heces, correspondiendo a fluvastatina menos de un 2% del total. Se ha calculado un aclaramiento plasmático (CL/f) de $1,8 \pm 0,8$ l/min en el hombre. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario a una dosis diaria de 80 mg no evidenciaron acumulación alguna. Tras la administración oral de 40 mg de fluvastatina, la vida media de eliminación terminal fue $2,3 \pm 0,9$ horas.

Poblaciones especiales

Las concentraciones plasmáticas de fluvastatina no variaron en la población general en función de la edad o el sexo. Sin embargo, se observó un aumento de la respuesta al tratamiento en mujeres y pacientes de edad avanzada.

Dado que fluvastatina se elimina fundamentalmente por vía biliar y está sujeta a un metabolismo presistémico importante, existe la posibilidad de acumulación del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

No se dispone de datos farmacocinéticos en niños.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales, incluyendo estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas, carcinogénesis y toxicidad sobre la reproducción no indicaron otros riesgos para el paciente que los esperados debido al mecanismo de acción farmacológico. En los estudios de toxicidad se identificaron una variedad de cambios que son comunes de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Basándose en las observaciones clínicas, se recomiendan pruebas de la función hepática (ver sección 4.4). Otro tipo de toxicidad observada en animales tampoco fue relevante para la administración en humanos o se produjo con niveles de exposición que excedían suficientemente a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia en el uso clínico. A pesar de las consideraciones teóricas respecto a la función del colesterol en el desarrollo del embrión, los estudios en animales no sugirieron potencial embriotóxico y teratogénico de fluvastatina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Estearato de magnesio

Tapa y cuerpo de la cápsula:

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Composición de la tinta:

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres: Aluminio/Aluminio

Frascos: HDPE blanco con cierre de seguridad de PP de color blanco y silica gel como desecante

Tamaños de envases

Blísteres: 1, 14, 15, 20, 28, 50, 50x2, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 cápsulas

Envase clínico (blísteres): 1, 50 y 100 cápsulas

Frascos: 100, 250 y 500 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

Teva Pharma S.L.U.

Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B - 1ª planta.
28108 Alcobendas-Madrid,

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fluvastatina Teva 20 mg cápsulas duras EFG 69981

Fluvastatina Teva 40 mg cápsulas duras EFG 69982

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

Julio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020