

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluvastatina Mylan 80 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de fluvastatina (como fluvastatina sódica).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color amarillo, redondos y biconvexos, 10 mm de diámetro.

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 obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p.ej. ejercicio físico, reducción del peso) no ha sido suficiente.

Prevención secundaria en la enfermedad cardiaca coronaria

Prevención secundaria de eventos cardiacos 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

No se pueden seguir todas las recomendaciones de posología con este medicamento.

Adultos

Dislipidemia

Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina, los pacientes deben someterse a una dieta estándar baja en colesterol que deberá 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 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 diarios, administrados como una dosis única (un comprimido de liberación prolongada) a cualquier hora del día o administrado como 40 mg de fluvastatina dos veces al día (una dosis por la mañana y otra por la noche).

Fluvastatina Mylan solo está disponible como 80 mg comprimidos de liberación prolongada. Para dosis de 20 mg y 40 mg, se deberán usar otros medicamentos que contengan fluvastatina.

El efecto máximo en la disminución de los lípidos con una dosis determinada se alcanza en 4 semanas. 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.

Fluvastatina es eficaz en monoterapia. Cuando fluvastatina se utiliza en combinación con colestiramina u otras resinas debe administrarse al menos 4 horas después de la resina para evitar interacciones importantes debidas a 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 esta debe mantenerse mientras dure el tratamiento.

La dosis de inicio recomendada es de 20 mg de fluvastatina. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 6 semanas. La dosis se debe individualizar de acuerdo con los niveles basales de LDL-C y el objetivo que se recomiende alcanzar con el tratamiento. La dosis diaria máxima administrada es de 80 mg administrada como 40 mg de fluvastatina dos veces al día o como un comprimido de liberación prolongada de 80 mg 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 solo se ha investigado en niños de 9 años y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Insuficiencia renal

Fluvastatina se aclara por el hígado y menos del 6% de la dosis administrada se excreta en orina. La farmacocinética de fluvastatina 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

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).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Forma de administración

Vía oral.

Fluvastatina Mylan puede administrarse con o sin comida y debe tragarse entero con un vaso de agua.

No debe dividir, masticar ni triturar el comprimido.

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.
- Con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las 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 de insuficiencia hepática grave y no grave con algunas estatinas incluyendo fluvastatina, después de la comercialización. Aunque la relación causal con fluvastatina no ha sido determinada, se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma o signo de insuficiencia hepática (por ejemplo: náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, insuficiencia cerebral, facilidad de producirse hematomas o hemorragias) y debería considerarse la interrupción del tratamiento.

Como ocurre con otros agentes para la disminución de los lípidos, es recomendable realizar en todos los pacientes ensayos sobre la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a las 12 semanas siguientes, así como al efectuar un aumento de la dosis y posteriormente de forma periódica. La terapia deberá interrumpirse en el caso de que ocurra un aumento de aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) que exceda 3 veces el límite superior de la normalidad de manera persistente. En muy pocos casos, se ha descrito hepatitis que podría estar relacionada con el medicamento, con remisión después de la interrupción del tratamiento.

Debe tenerse precaución cuando se administra fluvastatina a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o ingesta de grandes cantidades de alcohol.

Músculo esquelético

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), deberá considerarse la posibilidad de miopatía, miositis o rabdomiólisis. Por ello, deberá indicarse a los pacientes que informen inmediatamente si sufren dolor muscular de causa desconocida, sensibilidad o debilidad muscular, especialmente si van acompañados 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.

Interacción con ácido fusídico

Fluvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante el periodo de tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de fluvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Determinación de la creatinquinasa

Actualmente no existe evidencia de que se requiera un control rutinario de los niveles de creatinquinasa plasmática total u otros niveles de enzimas musculares en pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas. Si hay que determinar la creatinquinasa, 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, el médico deberá prescribir fluvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes a la aparición de rabdomiólisis y sus complicaciones. Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina deberá realizarse una determinación del nivel de creatinquinasa en los pacientes que se encuentren en cualquiera de las situaciones siguientes:

- Deterioro 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.
- Ejercicio muscular excesivo.
- Cirugía mayor.
- Trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves.
- En pacientes de edad avanzada (superior a 70 años), deberá valorarse la necesidad de esta medicación, teniendo en cuenta la presencia de otros factores de predisposición a la aparición de rabdomiólisis.

En tales situaciones, deberá valorarse el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y se recomienda un control clínico. Si los niveles de CK son significativamente elevados en la determinación basal ($>5x$ límite superior de la normalidad, LSN), deberán determinarse de nuevo los niveles tras 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si los niveles de CK todavía son significativamente elevados ($>5x$ LSN) veces el límite superior del intervalo normal) al nivel basal, no deberá iniciarse el tratamiento.

Durante el tratamiento

Si se presentan síntomas musculares tales como dolor, debilidad o calambres en los pacientes que están recibiendo fluvastatina, deberán determinarse los niveles de CK. Si se hallan valores significativamente elevados (superiores a 5 veces el límite superior del intervalo normal), deberá interrumpirse el tratamiento.

Si los síntomas musculares son graves y causan molestias diarias, deberá valorarse la interrupción del tratamiento incluso si los niveles de CK son inferiores o iguales a 5 veces el límite superior del intervalo normal.

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 con un control estricto.

Se ha observado un aumento del riesgo de la aparición de miopatía en los pacientes tratados con agentes inmunosupresores (incluyendo la ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico o eritromicina en combinación con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa distintos de 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).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con la administración de algunas estatinas, especialmente durante el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Los síntomas presentados 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 una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 Kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

En pacientes menores de 18 años, la eficacia y seguridad no ha sido estudiada para periodos de tratamientos superiores a dos años. No hay datos disponibles respecto a la maduración física, intelectual y sexual para periodos de tratamiento prolongados. 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).

Fluvastatina solo ha sido investigada en niños de 9 años de edad y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (para más detalles ver sección 5.1). En el caso de niños en edad pre-puberal, dado que la experiencia es muy limitada en este grupo, los beneficios y riesgos potenciales deben evaluarse cuidadosamente antes del inicio del tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

No se dispone de datos sobre la utilización de la fluvastatina en pacientes con la rara forma homocigótica de hipercolesterolemia familiar.

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 de otro agente hipolipemiente. Dado que se ha observado un aumento del riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis en pacientes tratados con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con alguna de estas moléculas, se debe evaluar cuidadosamente el balance entre el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y emplear con precaución estas combinaciones (ver sección 4.4).

Colchicinas

Se han observado casos aislados de miotoxicidad, incluyendo dolor y debilidad muscular y rabdomiólisis por la administración concomitante de colchicina. Deberá evaluarse cuidadosamente el balance entre el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, debiéndose utilizar estas combinaciones con precaución (ver sección 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 los pacientes con regímenes estables de ciclosporina. Los resultados de otro estudio en el que fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada se administraron 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, deberá utilizarse esta combinación con precaución (ver sección 4.4). La dosis de inicio y de mantenimiento de fluvastatina debe ser la más baja posible cuando se combine con ciclosporina.

Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada no tiene efectos sobre la biodisponibilidad de la ciclosporina cuando se administra de manera concomitante.

Warfarina y otros derivados cumarínicos

En voluntarios sanos, la utilización de fluvastatina y warfarina (dosis única) no ejerció una influencia negativa sobre los niveles plasmáticos de warfarina y el tiempo de protrombina en comparación con la warfarina sola. Sin embargo, se han descrito muy raramente casos aislados de hemorragias y/o aumentos del tiempo de protrombina en pacientes que recibían concomitantemente fluvastatina y warfarina u otros derivados cumarínicos. Se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina al iniciar, interrumpir o modificar la dosificación de fluvastatina en los pacientes que reciben warfarina u otros derivados cumarínicos.

Rifampicina

La biodisponibilidad de la fluvastatina se redujo aproximadamente un 50% en voluntarios sanos que habían tomado previamente rifampicina. A pesar de que actualmente no existe evidencia clínica de que se altere la eficacia hipolipemiente 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.

Agentes antidiabéticos orales

En los pacientes que reciben sulfonilureas (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. Glibenclamida (5 a 20 mg al día) aumentó la C_{max} y el AUC en un 44% y 51%, respectivamente. En este estudio no se presentaron modificaciones en los niveles de glucosa, insulina ni péptido C. Sin embargo, los pacientes con terapia concomitante con glibenclamida (gliburida) y fluvastatina deberán continuar siendo controlados adecuadamente cuando la dosis de fluvastatina aumente a 80 mg al día.

Secuestrantes de ácidos biliares

Fluvastatina debe tomarse al menos 4 horas después de la toma de la resina (p.ej. colestiramina) para evitar cualquier interacción por la unión de la fluvastatina a la resina.

Fluconazol

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos tratados anteriormente con fluconazol (inhibidor de la CYP2C9) 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 había evidencia clínica de que el perfil de seguridad de fluvastatina se viera alterado en los pacientes tratados anteriormente con fluconazol durante 4 días, deberá 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 de 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

La administración de fluvastatina conjuntamente con propranolol, digoxina, losartán, clopidogrel o amlodipino no presenta interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere monitorización ni ajustes de dosis cuando fluvastatina se administra concomitantemente con estos agentes.

Itraconazol y eritromicina

La administración concomitante de fluvastatina con itraconazol y eritromicina, potentes inhibidores del citocromo P450 (CYP) 3A4, tiene efectos mínimos 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 isoenzima CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, ciclosporina) afecten a la biodisponibilidad de fluvastatina.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de fluvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección 4.4.

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 un método anticonceptivo efectivo.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con fluvastatina, deberá suspenderse el tratamiento.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fluvastatina durante el embarazo.

Puesto que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, podrían dañar el feto si se administran a una mujer embarazada. Por ello, fluvastatina está contraindicado 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 contraindicado en mujeres que estén amamantando (ver sección 4.3).

Fertilidad

En estudios con animales no se han observado efectos sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de 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 del medicamento (Tabla 1) se detallan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, incluyendo las más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además de la correspondiente categoría de frecuencia, se clasifican utilizando la siguiente convención (CIOMS III) que se proporciona para cada reacción adversa de un medicamento: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria)
Muy raras	Reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Muy raras	Parestesia, disestesia, hipoestesia, también conocida por estar asociada con los trastornos hiperlipidémicos subyacentes.
Trastornos vasculares	
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No conocida*	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia
Muy raras	Pancreatitis
Frecuencia 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. eczema, dermatitis, exantema bulloso)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras	Mialgia, debilidad muscular, miopatía
Muy raras	Rabdomiólisis, reacciones de tipo lupus eritematoso, miositis
Frecuencia 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 en sangre de la creatina fosfoquinasa, aumento de las transaminasas sanguíneas

* Basándose en la experiencia postcomercialización con fluvastatina según los informes de casos espontáneos y de literatura. No se puede estimar la frecuencia debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente desde una población de tamaño desconocido, por ello se categoriza como frecuencia no conocida.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con algunas estatistas:

- 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 (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).
- La tendinopatía, a veces complicada por la ruptura del tendón.

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. Sin embargo, 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 fluvastatina cápsulas 20 mg/día, un 1,5% a 1,8% con fluvastatina cápsulas 40 mg/día, un 1,9% con fluvastatina comprimidos de liberación prolongada 80 mg/día y en un 2,7% a 4,9% con fluvastatina 40 mg cápsulas 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: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10AA04

Mecanismo de acción

La fluvastatina, agente hipocolesterolemizante totalmente sintético, es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, que es la responsable de la conversión del HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. La fluvastatina ejerce su efecto principalmente en el hígado y principalmente es un racemato de dos enantiómeros eritro, uno de los cuales presenta la 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 lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumentando así la captación de partículas LDL. Mediante este mecanismo, disminuye la concentración plasmática de colesterol.

Fluvastatina comprimidos de liberación prolongada 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 cápsulas 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 comprimidos de liberación prolongada fue administrado 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 cápsulas) y ensayos con control activo (fluvastatina comprimidos de liberación prolongada)

Dosis	Total-C		TG		LDL-C		Apo B		HDL-C		
	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	N	% Δ	
Todos los pacientes											
Fluvastatina 20 mg cápsulas ¹	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3	
Fluvastatina 40 mg cápsulas ¹	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4	
Fluvastatina 40 mg cápsulas dos veces al día ¹	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6	
Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada ²	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7	
Valor basal de TG											
≥200 mg/dl											
Fluvastatina 20 mg cápsulas ¹	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6	
Fluvastatina 40 mg cápsulas ¹	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7	
Fluvastatina 40 mg cápsulas dos veces al día ¹	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9	
Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada ²	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11	

¹ Datos de fluvastatina cápsulas 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 fluvastatina comprimidos de liberación prolongada en niños y adolescentes de entre 9 a 16 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos abiertos y no controlados de 2 años de duración. 114 pacientes (66 niños y 48 niñas) fueron tratados con fluvastatina administrada en forma de cápsulas de 20 mg/día a 40 mg dos veces al día o fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día con un régimen de titulación de dosis basada en la respuesta de LDL-C.

El primer estudio reclutó 29 niños en edad pre-puberal, de 9 a 12 años, que tenían un nivel de LDL-C con un percentil mayor de 90 para su edad y uno de los padres con hipercolesterolemia primaria y una historia familiar de cardiopatía isquémica prematura o xantomas tendinosos. La media basal de LDL-C fue de 226 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/L (rango: 137 a 354 mg/dl equivalente a 3,6 - 9,2 mmol/L). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con cápsulas de fluvastatina de 20 mg al día con ajustes de dosis cada 6 semanas, después pasaron a 40 mg al día y después a 80 mg al día (40 mg dos veces al día) para alcanzar el objetivo de LDL-C 96,7 a 123,7 mg/dl (2,5 mmol/L a 3,2 mmol/L).

El segundo estudio reclutó 85 pacientes, adolescentes de ambos sexos, de 10 a 16 años, que tenían valores de LDL-C >190 mg/dl (equivalentes a 4,9 mmol/L) o niveles de LDL-C >160 mg/dl (equivalentes a 4,1 mmol/L) y uno o más factores de riesgo de enfermedad coronaria, o niveles de LDL-C >160 mg/dl (equivalentes a 4,1 mmol/L) y defecto probado en el receptor LDL. La media basal de LDL-C fue de 225 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/L (rango: 148 a 343 mg/dl equivalente a 3,8 - 8,9 mmol/L). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento de cápsulas de 20 mg de Fluvastatina al día con ajustes de dosis cada 6 semanas pasando a 40 mg al día y después a 80 mg al día (fluvastatina comprimidos de liberación prolongada) para lograr un nivel de LDL-C de <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 prepuberales), las dosis diarias de fluvastatina 20 a 80 mg redujeron los niveles plasmáticos de C-total y LDL-C en un 21% y 27%, respectivamente. El promedio alcanzado el LDL-C fue de 161 mg/dl equivalente a 4,2 mmol/L (rango: 74 a 336 mg/dl equivalente a 1,9 - 8,7 mmol/L). En el segundo estudio, (en niños y niñas puberales o postpuberales), las dosis diarias de fluvastatina 20 a 80 mg redujeron los niveles plasmáticos de C-total y LDL-C en un 22% y 28%, respectivamente. El promedio alcanzado de LDL-C fue de 159 mg/dl equivalente a 4,1 mmol/L (rango: 90 a 295 mg/dl equivalente a 2,3 - 7,6 mmol/L).

La mayoría de los pacientes, en ambos estudios (83% en el primer estudio y 89% en el segundo estudio), se ajustaron a la dosis máxima diaria de 80 mg. Al final del estudio, del 26 al 30% de los pacientes en ambos estudios lograron alcanzar el objetivo de niveles de LDL-C <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 a voluntarios en ayuno. 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. Después de la ingesta de alimentos, el principio activo se absorbe más lentamente.

Distribución

Fluvastatina actúa principalmente en el hígado, que es a su vez el órgano principal de su metabolismo. 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 litros. Más de un 98% del fármaco circulante se une a proteínas plasmáticas y esta unión no se ve afectada por la concentración de fluvastatina ni por la de warfarina, ácido salicílico o gliburida.

Biotransformación

Fluvastatina se metaboliza principalmente en el hígado. Los componentes principales que circulan por la sangre son fluvastatina y el metabolito, farmacológicamente inactivo, ácido N-desisopropil-propiónico. Los metabolitos hidroxilados tienen actividad farmacológica pero no se encuentran en la circulación sistémica. 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.

Fluvastatina solamente inhibió el metabolismo de los compuestos metabolizados por la isoenzima CYP2C9. Por ello, a pesar del potencial existente para la interacción competitiva entre fluvastatina y los compuestos que son 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 ^3H -fluvastatina en voluntarios sanos, la radioactividad excretada fue de un 6% en la orina y un 93% en las heces, fluvastatina representó menos del 2% de la radioactividad total excretada. El aclaramiento plasmático (CL/f) de fluvastatina en el hombre se ha calculado en $1,8 \pm 0,8$ l/min. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario no evidenciaron acumulación de fluvastatina tras la administración de una dosis diaria de 80 mg. Tras la administración oral de 40 mg de fluvastatina cápsulas, la vida media de eliminación terminal de fluvastatina fue de $2,3 \pm 0,9$ horas.

Características en pacientes

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 de los comprimidos:

Povidona
Celulosa microcristalina
Hidroximetilcelulosa
Manitol
Estearato magnésico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 50
Macrogol 6000
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años para blíster (OPA/Alu/PVC-Alu).
2 años para frasco de HDPE con desecante y frasco de cristal.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Blíster: conservar los blísteres en el embalaje original, para protegerlo de la luz.
Frasco de cristal y de HDPE: mantener el frasco perfectamente cerrado para proteger de la humedad y de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/Alu/PVC-Alu).
Envases de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 o 490 comprimidos de liberación prolongada.

Frasco de HDPE con desecante y tapón snap-on y anillo precinto visible. Los desecantes son botes de plástico HDPE rellenos con sílica gel activada. Tamaños de envase de 250 comprimidos de liberación prolongada.

Frasco redondo de cristal marrón cerrado con un tapón precintado de plástico rubbed (HDPE) con rosca. Los desecantes son botes de plástico HDPE rellenos con sílica gel activada. Tamaños de envase de 28, 98, 100, 250 o 500 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70780

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

Fecha de la primera autorización: 06/abril/2009
Fecha de la última renovación: 22/marzo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2018