

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluvastatina Aristogen 80 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada de Fluvastatina Aristogen 80 mg contiene 84,20 mg de fluvastatina sódica, equivalente a 80 mg de fluvastatina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos redondos recubiertos con película, de color amarillo oscuro y biconvexos.

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 de peso) no ha sido suficiente

Prevención secundaria en la enfermedad cardíaca coronaria

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

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

Dislipidemia

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

El rango de dosis recomendada 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 administrados en una cápsula 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, administrados en una cápsula por la noche. La dosis puede incrementarse hasta 80 mg diarios, administrados como una dosis única (un comprimido de Fluvastatina Aristogen 80 mg) a cualquier hora del día o administrado como una cápsula de 40 mg dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche).

El efecto máximo en la disminución de los lípidos con una dosis determinada se alcanza en cuatro semanas. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de cuatro semanas o más.

Prevención secundaria en la enfermedad cardíaca coronaria

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

Fluvastatina Aristogen 80 mg es eficaz en monoterapia. Cuando Fluvastatina Aristogen 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 una cápsula de 20 mg de fluvastatina. Los ajustes de dosis deben realizarse en intervalos de 6 semanas. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales de LDL-C y el objetivo que se recomiende alcanzar con el tratamiento. La dosis diaria máxima es de 80 mg, administrada como 40 mg de fluvastatina, dos veces al día o como un comprimido de Fluvastatina Aristogen 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 Aristogen solo se ha investigado en niños de 9 años y mayores, con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Insuficiencia renal

Fluvastatina Aristogen se aclara por el hígado y menos del 6 % de la dosis administrada se excreta en la 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 deben iniciarse con precaución.

Alteración de la función hepática

Fluvastatina Aristogen 80 mg 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 y jóvenes

No son necesarios ajustar la dosis en esta población.

Forma de administración

Fluvastatina Aristogen 80 mg comprimidos puede administrarse a cualquier hora con o sin comida. Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua

4.3. Contraindicaciones

Fluvastatina Aristogen en 80 mg está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad a fluvastatina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones injustificada de las transaminasas séricas sin causa aparente (ver sección 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

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 Aristogen 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.

Función hepática

Como con otros hipolipemiantes, se recomienda realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas de comenzar o elevar la dosis, y periódicamente más adelante. Si el aumento de aspartato transferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) excede en 3 veces el límite superior del intervalo normal y persiste, se interrumpirá el tratamiento. En casos muy raros, se observó una hepatitis, posiblemente relacionada con el tratamiento que remitió tras la interrupción del mismo.

Debe tenerse precaución al administrar Fluvastatina Aristogen 80 mg 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 rabdomiolisis 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 rabdomiolisis. Por ello, debe 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.

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.

Determinación de la creatinquinasa

No existe evidencia de que se requiera un control rutinario de los niveles plasmáticos totales de CK u otros niveles de enzimas musculares en pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas. Si hay que determinar la creatinquinasa, no debe hacerse tras 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 que predispongan a la aparición de rabdomiolisis y sus complicaciones. Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina deben determinarse los niveles de creatinquinasa 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
- En pacientes de edad avanzada (superior a 70 años), deberá valorarse la necesidad de esta determinación, teniendo en cuenta la presencia de otros factores de predisposición a la aparición de rabdomiolisis.

En estas situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y se recomienda un control clínico. Si los niveles de CK son significativamente elevados ($>5x$ límite superior de normalidad, LSN), estos deben determinarse de nuevo tras 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 considerarse la reintroducción de fluvastatina u otra estatina a la dosis más baja y bajo un estricto control.

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

En informes postcomercialización se han notificado casos aislados de miopatía con la administración concomitante de fluvastatina y ciclosporina y de fluvastatina y colchicina. Fluvastatina Aristogen 80 mg debe administrarse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos de forma concomitante (ver la sección 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con la administración de algunas estatinas, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas presentados pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (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 han sido estudiadas para períodos de tratamientos superiores a 2 años. No hay datos disponibles respecto a la maduración física, intelectual y sexual para períodos de tratamiento prolongados. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con Fluvastatina Aristogen en la infancia, para reducir la morbilidad, y la mortalidad en la edad adulta (ver sección 5.1).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

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

Ácido fusídico

Fluvastatina Aristogen no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (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 inmediatamente si experimenta cualquier 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 especiales, 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 Aristogen y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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 agente hipolipemiante. Dado que se ha observado un aumento del riesgo de miopatía y /o rhabdomiólisis en pacientes tratados con otros 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).

Colchicinas

Se han observado casos aislados de miotoxicidad, incluyendo dolor y debilidad musculares y rhabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina. El riesgo y el beneficio del tratamiento concomitante debe sopesarse cuidadosamente y estas combinaciones sólo deben utilizarse con precaución (ver sección 4.4)

Ciclosporina

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 Fluvastatina Aristogen 80 mg comprimidos se administró a pacientes con trasplante renal estables en régimen estable 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.

La dosis de inicio y el mantenimiento de fluvastatina debe ser lo más baja posible cuando se combina con ciclosporina.

Fluvastatina cápsulas (40 mg de fluvastatina) y Fluvastatina Aristogen (80 mg de fluvastatina) no tiene efectos sobre la biodisponibilidad de ciclosporina cuando se administran concomitantemente.

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

Rifampicina

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos previamente tratados con rifampicina 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.

Agentes antidiabéticos orales

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

En pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente tratados con glibenclamida (n=32), la administración de fluvastatina (40 mg dos veces al día durante 14 días) aumentó la media de la C_{max} , AUC y $t_{1/2}$ de glibenclamida aproximadamente en un 50%, 69% y 121%, respectivamente. Glibenclamida (5-20 mg/día) aumentó la media de C_{max} y AUC de fluvastatina 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 deben continuar siendo controlados adecuadamente cuando la dosis de fluvastatina aumente a 80 mg al día.

Quelantes 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 aumento 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 fuera alterado en los pacientes previamente tratados con fluconazol durante 4 días, debe tenerse precaución cuando fluvastatina se administre concomitantemente con fluconazol.

Antagonistas de los receptores H_2 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 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 propranolol, digoxina, losartán o amlodipino. En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere monitorización ni ajustes de 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 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 CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, ciclosporina) afecten a la biodisponibilidad de fluvastatina.

Zumo de Pomelo

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

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiolisis 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 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 Aristogen se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver sección 4.4.**

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 al feto si se administran a una mujer embarazada. Por ello, la Fluvastatina Aristogen 80 mg está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo.

Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Fluvastatina Aristogen 80 mg deberá suspenderse el tratamiento.

Lactancia

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

Fluvastatina Aristogen gen está contraindicada en mujeres que estén amamantando.

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 maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasifican en función de la frecuencia, empezando por las más frecuentes, utilizando la siguiente convención:

- 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

. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
Muy raras	trombocitopenia.
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Muy raras	Reacción anafiláctica
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
Frecuentes	Insomnio
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Frecuentes	Cefalea
Muy raras	parestesia, disestesia, hipoestesia también conocida por estar asociada con los trastornos hiperlipidémicos subyacentes.
Frecuencia no conocida	Miastenia grave
<u>Trastornos vasculares</u>	
Muy raras	Vasculitis
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	

Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal, náuseas
Muy raros	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	
Muy raros	Hepatitis
<u>Trastornos oculares</u>	
Frecuencia no conocida	Miastenia ocular
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria
Muy raras	Otras reacciones cutáneas (p.ej. eccema, dermatitis, exantema bulloso), edema facial, angioedema.
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	
Raras	Mialgia, debilidad muscular, miopatía
Muy raras	rabdomiolisis, miositis, reacciones de tipo lupus eritematoso.
Frecuencia no conocida	Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)

Tipos de efectos

- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Pérdida de la memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos prolongados (ver sección 4.4)
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol / L, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial)

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 este 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 Aristogen comprimidos y en un 2,7% a 4,9% con 40 mg de fluvastatina cápsulas dos veces al día. La mayoría de los pacientes con estos valores bioquímicos anormales fueron asintomáticos. Un número muy pequeño de pacientes (0,3 a 1%) presentó unas marcadas elevaciones de los niveles CK superiores a 5x 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 nacional de notificación: 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 Aristogen.

En caso de sobredosis, se debe administrar al paciente un tratamiento sintomático y deben instaurarse medidas de soporte necesarias. Debe 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: C10A A04

La fluvastatina, un agente reductor del colesterol 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.

Fluvastatina produce su efecto principal en el hígado y principalmente es un racemato de dos enantiómeros eritro, uno de los cuales presenta actividad farmacológica.

La inhibición de la biosíntesis del colesterol reduce el nivel de colesterol en las células hepáticas, lo que estimula la síntesis de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y de ese modo aumenta la captación de partículas LDL. El resultado final de este mecanismo, es una reducción en la concentración plasmática de colesterol.

Fluvastatina Aristogen 80 mg reduce el colesterol total, colesterol-LDL, apo-B y los triglicéridos (TG) y aumenta el colesterol-HDL en paciente con hipercolesterolemia y dislipemia mixta.

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, las 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 ApoB y los triglicéridos (TG) y aumentos del HDL-C (ver tabla 2).

Fluvastatina 80 mg comprimidos 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 80 mg comprimidos 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) 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 20 mg	747	-17	747	-12	747	-22	114	-19	747	+3
Fluvastatina 40 mg	748	-19	748	-14	748	-25	125	-18	748	+4
Fluvastatina 40 mg dos veces al día	257	-27	257	-18	257	-36	232	-28	257	+6
Fluvastatina 80 mg	750	-25	750	-19	748	-35	745	-27	750	+7
Valor basal de TG ≥ 200 mg/dl										
Fluvastatina 20 mg	148	-16	148	-17	148	-22	23	-19	148	+6
Fluvastatina 40 mg	179	-18	179	-20	179	-24	47	-18	179	+7
Fluvastatina 40 mg dos veces al día	76	-27	76	-23	76	-35	69	-28	76	+9
Fluvastatina 80 mg	239	-25	239	-25	237	-33	235	-27	239	+11

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 (35-75 años) con enfermedad coronaria y niveles basales de colesterol-LDL 115-190 mg/dl.

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo 429 pacientes fueron tratados con 40 mg/día de fluvastatina o con placebo. Las angiografías coronarias cuantitativas se valoraron 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 eventos adversos cardíacos mayores (MACE; por ejemplo 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 en niños y pacientes adolescentes de 9 a 16 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en dos ensayos clínicos abiertos no controlados de 2 años de duración. 114 pacientes (66 niños y 48 niñas) fueron tratados con fluvastatina cápsulas (20 mg/día - 40 mg dos veces al día) o fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada, utilizando un régimen de titulación de dosis en base a la respuesta de LDL colesterol.

El primer estudio incluyó 29 niños en edad pre-puberal, de 9 a 12 años de edad, que para su edad presentaban niveles de LDL-C superiores a los del percentil 90 y un progenitor con hipercolesterolemia primaria y también una historia familiar de enfermedad cardíaca isquémica prematura o de xantoma tendinoso. El valor basal medio del LDL-C fue de 226 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (rango: 137 – 354 mg/dl, equivalente a 3,6 – 9,2 mmol/l). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con fluvastatina cápsulas 20 mg diarios con ajustes de dosis cada 6 semanas a 40 mg diarios y luego a 80 mg diarios (40 mg dos veces al día) para alcanzar un LDL colesterol óptimo de 96,7 a 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l a 3,2 mmol/l).

El segundo ensayo incluyó 85 pacientes masculinos y femeninos, de 10 a 16 años de edad, 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 para la enfermedad cardíaca coronaria o LDL-C > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y un defecto demostrado en el receptor LDL. El valor basal medio del LDL-C fue 225 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (rango 148 – 343 mg/dl; equivalente a 3,8 – 8,9 mmol/l). Todos los pacientes empezaron con fluvastatina cápsulas 20 mg diarios con ajustes de dosis cada 6 semanas a 40 mg diarios y luego 80 mg diarios (40 mg dos veces al día) para alcanzar un LDL-C óptimo < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacientes estaban en edad puberal o postpuberal (n=69 se evaluaron para eficacia).

En el primer ensayo (niños pre-puberales), fluvastatina a dosis diarias de 20 a 80 mg disminuyó los niveles plasmáticos del total-C y LDL-C en un 21% y un 27%, respectivamente. La media alcanzada para LDL-C fue 161 mg/dl, equivalente a 4,2 mmol/l (rango: 74 – 336 mg/dl; equivalente 1,9 – 8,7 mmol/l). En el segundo estudio (niños y niñas en edad pre-puberal y post-puberal), fluvastatina, a dosis diarias de 20 a 80 mg disminuyó los niveles plasmáticos del total-C y LDL-C en un 22% y 28%, respectivamente. La media alcanzada para LDL-C fue 159 mg/dl, equivalente a 4,1 mmol/l (rango: 90-295 mg/dl; equivalente a 2,3 – 7,6 mmol/l).

La mayoría de pacientes en ambos estudios (83% en el primero y 89% en el segundo) fueron titulados hasta una dosis máxima diaria de 80 mg. Al finalizar, del 26 al 30% de los pacientes alcanzaron en ambos estudios un LDL-C óptimo < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La fluvastatina se absorbe rápida y completamente (98%) tras la administración por vía oral de una solución a voluntarios en ayunas. Tras la administración oral de Fluvastatina Aristogen 80 mg y en comparación con las cápsulas, la velocidad de absorción de la 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

La 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 (Vz/f) del fármaco es 330 litros. Más del 98% del fármaco circulante se une a proteínas plasmáticas, y esta unión no se ve afectada por la concentración de fluvastatina así ni por la de warfarina, ácido salicílico y gliburida.

Metabolismo o Biotransformación

La 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.

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 ³H-fluvastatina en voluntarios sanos, la radioactividad excretada fue de un 6% en orina y un 93% en 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 + 0,8 l. 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, la vida media de eliminación terminal de fluvastatina fue de 2,3 + 0,9 horas.

Características en pacientes

Las concentraciones plasmáticas de fluvastatina no variaron en la población general 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:

- Viscarin GP-209NF
- Gelcarin GP-379NF
- Estearato magnésico

Recubrimiento:

- Opadry amarillo 20F32403 (hidroxipropilcelulosa, hipromelosa 6cP, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, magrolog 8000 y óxido de hierro rojo)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con blisters Alu/Alu conteniendo 7, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid- España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73759

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023