

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lovastatina Sejmet 20 mg comprimidos EFG

Lovastatina Sejmet 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Lovastatina Sejmet 20 mg contiene 20 mg de lovastatina

Cada comprimido de Lovastatina Sejmet 40 mg contiene 40 mg de lovastatina

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

- Los comprimidos de Lovastatina Sejmet 20 mg son de color blanco, cilíndricos, biconvexos y ranurados. Diámetro $6.0 \pm 0,3$ mm.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

- Los comprimidos de Lovastatina Sejmet 40 mg son de color blanco, cilíndricos, biconvexos y ranurados. Diámetro $8.25 \pm 0,3$ mm.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipidemia mixta (tipo IIa y IIb) cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas (actividad física y reducción de peso corporal) no han sido las adecuadas.

Hipercolesterolemia en sujetos con alto riesgo de evento cardiovascular (sujetos con riesgo más alto del 20%, colesterol total mayor que 190 mg / dl y LDL-colesterol mayor que 115 mg / dl) cuando la dieta no ha dado resultados satisfactorios.

Hipercolesterolemia en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca para reducir el riesgo de infarto de miocardio cuando la dieta no ha dado resultados satisfactorios.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Hipercolesterolemia

La dosis inicial recomendada es de 10 mg al día, como dosis única, con la cena. Los ajustes en la dosis se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 40 mg/día.

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

Hipercolesterolemia en pacientes con cardiopatía isquémica

La dosis inicial es de 20 mg / día administrada como una dosis única con la cena. Si se necesitan, los ajustes en la dosis se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios en una sola toma, o en dos tomas al día, con el desayuno y la cena.

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lovastatina en niños. Los datos actualmente disponibles se reportan en las secciones 4.8 y 5.1, pero no se puede hacer una recomendación con respecto a la dosis.

Pacientes de edad avanzada

La administración en pacientes mayores de sesenta y cinco debe implicar una evaluación cuidadosa del riesgo y un seguimiento cuidadoso de las posibles reacciones adversas.

Insuficiencia Renal grave

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min.), las dosis mayores de 20 mg diarios deben ser cuidadosamente consideradas y, si se juzgan necesarias, se deben administrar con precaución (ver sección 4.4.)

Terapia Concomitante

En pacientes tratados con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, otros fibratos o dosis hipolipemiantes (= 1 g/día) de niacina concomitantemente con lovastatina, la dosis de lovastatina no debe superar los 20 mg/día (ver sección 4.5).

El uso combinado de lovastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo (ver sección 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Lovastatina debe ser administrada por vía oral con la cena. No tomar lovastatina en ayunas.

El paciente debe seguir una dieta hipocolesterolemia estándar antes de recibir lovastatina y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con lovastatina.

Si su médico le prescribe dos dosis diarias, se debe hacer en dos tomas al día, con el desayuno y la cena.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas.
- Colestasis

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

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones

Lovastatina puede aumentar los niveles de creatina cinasa y transaminasas en suero.

Se recomienda que se realicen pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento con lovastatina y 6-12 semanas después, cuando la dosis se incremente y al menos dos veces al año.

Lovastatina interacciona con muchos medicamentos, por lo que el paciente debe saber que tiene que informar a su médico sobre todos los medicamentos que usa y tiene la intención de usar (incluidos los medicamentos con receta y los remedios a base de plantas)

El paciente debe informar al médico sobre la aparición de fiebre, debilidad, dolor muscular y la aparición de orina oscura durante el tratamiento

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

En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, lovastatina ha sido menos efectiva, posiblemente debido a que estos pacientes no tienen receptores para LDL funcionales. Lovastatina parece causar, probablemente, más aumento de las transaminasas séricas (ver sección 4.8) en estos pacientes homocigóticos.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

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.

Efectos musculares: Miopatía/Rabdomiolisis (ver también sección 4.5)

Lovastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a 10 veces el límite superior normal. La miopatía a veces toma la forma de rabiomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria en raras ocasiones con desenlace mortal.

El riesgo de miopatía aumenta con la dosis

- **El riesgo de miopatía / rabiomiolisis aumenta con el uso concomitante de lovastatina y los siguientes productos :**

- **Inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo, mibefradil (un antagonista del calcio del tipo tetralol), itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona, particularmente con dosis más altas de lovastatina** (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, interacciones con CYP3A4 y sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas)
- **Medicamentos hipolipemiantes que pueden causar miopatía cuando se administran solos: gemfibrozilo, otros fibratos o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g / día) de niacina, especialmente con dosis más altas de lovastatina** (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, interacciones con CYP3A4 y sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas)
- **Ciclosporina o danazol particularmente con dosis más altas de lovastatina** (ver sección 4.5. Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción, interacciones con CYP3A4 y 5.2. Propiedades farmacocinéticas)

- **Otros medicamentos:**

Amiodarona o verapamilo: El riesgo de miopatía y rabiomiolisis aumenta cuando amiodarona o verapamilo se administran concomitantemente con dosis elevadas de un miembro estrechamente relacionado de la clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, otras interacciones medicamentosas).

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía puede aumentar cuando el ácido fusídico se usa concomitantemente con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa (ver secciones 4.4 y 5.2. “Propiedades farmacocinéticas”).

Los inhibidores de la HMG-CoA y los antifúngicos azólicos, inhiben la síntesis de colesterol en diferentes puntos de la cadena de síntesis. Los pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina deben retirarse la terapia con lovastatina si es necesario un tratamiento fungicida sistémico con un derivado de azólico. Los pacientes que no están recibiendo tratamiento con ciclosporina deben ser recibir atención para saber si existe la necesidad de un tratamiento con un fungicida azólico sistémico.

El tratamiento con Lovastatina debe interrumpirse o retirarse temporalmente en pacientes que padecen una enfermedad que los predispone al desarrollo de insuficiencia renal, como una infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, un trastorno metabólico, endocrino o de equilibrio electrolítico grave o epilepsia no controlada.

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

En un estudio clínico (EXCEL) en el que los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados y monitorizados y se excluyeron algunos fármacos que interaccionan, hubo un caso de miopatía entre 4.933 pacientes aleatorizados a lovastatina 20-40 mg al día durante 48 semanas y 4 entre 1.649 pacientes aleatorizados a 80 mg al día.

Consecuentemente:

- 1. Se debe evitar el uso de lovastatina concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona).** Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, la terapia con lovastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con otros medicamentos que tienen un potente efecto inhibitorio sobre el CYP3A4 en dosis terapéuticas, a menos que los beneficios de la terapia combinada superen el aumento del riesgo
- 2. La dosis de lovastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina, danazol, gemfibrozilo, o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina. Debe evitarse el uso combinado de lovastatina con gemfibrozilo, a menos que sea posible que los beneficios superen los aumentos del riesgo de esta combinación farmacológica.** Los beneficios del uso combinado de lovastatina 20 mg al día con otros fibratos, niacina, ciclosporina o danazol deben ser cuidadosamente sopesados frente a los posibles riesgos de estas combinaciones. La adición de fibratos o niacina al tratamiento con lovastatina, generalmente proporciona una pequeña reducción adicional en el colesterol-LDL. Sin embargo, se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales en el Colesterol-HDL. Se han usado combinaciones de fibratos o niacina con dosis bajas de lovastatina en estudios clínicos pequeños a corto plazo en pacientes sin miopatía con una monitorización cuidadosa.
- 3. La dosis de lovastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía.**
- 4. Los pacientes en tratamiento con ácido fusídico y lovastatina deben ser monitorizados. Se puede considerar la suspensión temporal del tratamiento con lovastatina.**
- 5. Al comenzar el tratamiento o aumentar la dosis, debe de advertirse a los pacientes acerca del riesgo de miopatía e informarles de que notifiquen a su médico la aparición de dolor muscular inexplicado, tensión o debilidad muscular. El tratamiento con lovastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica miopatía o si hay sospecha de padecerla.** La presencia de estos los síntomas y / o un nivel de CK > 10 veces el límite superior de lo normal indica miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes suspendieron rápidamente del tratamiento, los síntomas musculares y los aumentos de CK fueron resueltos. Se puede considerar las determinaciones periódicas de la CK en

pacientes que comienzan el tratamiento con lovastatina o cuya dosis se está incrementando, pero no hay seguridad de que la monitorización prevenga la miopatía.

6. Muchos de los pacientes que han desarrollado rhabdomiolisis en tratamiento con lovastatina han tenido historias clínicas complicadas, incluyendo la insuficiencia renal, generalmente como consecuencia de una diabetes mellitus de larga evolución. Tales pacientes merecen una supervisión más detallada. La terapia con lovastatina debe interrumpirse temporalmente unos días antes de la cirugía mayor electiva y cuando exista alguna afección médica o quirúrgica importante

Efectos hepáticos

En los ensayos clínicos iniciales, unos cuantos pacientes presentaron aumentos marcados de las transaminasas (a más de 3 veces el límite superior normal), que normalmente aparecen 3 a 12 meses después de iniciar el tratamiento con lovastatina, pero sin el desarrollo de síntomas de ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Se hizo una biopsia hepática en uno de estos pacientes y demostró hepatitis focal leve. Algunos de estos pacientes presentaban pruebas de función hepática alteradas antes del tratamiento con lovastatina y/o consumían cantidades considerables de alcohol.

En pacientes en los cuales se suspendió o interrumpió el fármaco por elevación de las transaminasas, incluyendo al paciente que fue sometido a una biopsia de hígado, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente hasta obtener valores pretratamiento.

En el estudio EXCEL realizado en 8.245 pacientes durante 48 semanas, la frecuencia de los aumentos marcados de las transaminasas séricas (a más de 3 veces el límite superior normal) en pruebas sucesivas fue de 0,1% con placebo, 0,1% con 20 mg diarios de lovastatina, 0,9% con 40 mg diarios, y 1,5% con 80 mg diarios.

Se recomienda que se realicen pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento y 4-6 meses después, sobre todo en pacientes con antecedentes de hepatopatía y/o, que ingieren cantidades sustanciales de alcohol, así como cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen en todos los pacientes cuya dosis sea 40 mg o más al día.

Si los valores de transaminasas se elevan por encima de tres veces el límite superior normal, debe valorarse el posible riesgo de continuar el tratamiento con lovastatina frente a los beneficios que se espera obtener. El control de transaminasas debe repetirse puntualmente; si estas elevaciones son persistentes o progresivas debe suspenderse el fármaco.

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

El fármaco debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa, o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas, son contraindicaciones para el uso de lovastatina (ver sección 4.3).

Hipertrigliceridemia

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, lovastatina ha sido menos efectiva, posiblemente debido a que estos pacientes no tienen receptores para LDL funcionales. Lovastatina parece causar, probablemente, más aumento de las transaminasas séricas (ver sección 4.8) en estos pacientes homocigóticos.

Población pediátrica

En algunos estudios controlados limitados, no fue detectable (ver secciones 4.8 y 5.1), efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes varones o en la duración del ciclo menstrual en las niñas.

Las mujeres adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados durante el tratamiento con lovastatina (ver secciones 4.3 y 4.6). Lovastatina no se ha estudiado en pacientes prepúberes o pacientes menores de 10 años de edad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que afectan a la CYP3A4

Interacciones asociadas al citocromo P450 3A4. Lovastatina no tiene efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por lo tanto, no se espera que afecte a las concentraciones en plasma de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4. Sin embargo, lovastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 pueden aumentar el riesgo de miopatía al reducir la eliminación de lovastatina.

Tales inhibidores incluyen: Mibefradil, Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH y Nefazodona (ver apartado 4.4).

Interacciones con medicamentos hipolipemiantes que pueden causar miopatía cuando se administran solos

El riesgo de miopatía también se incrementa con los siguientes medicamentos hipolipemiantes que no son inhibidores potentes de CYP3A4, pero que pueden causar miopatía cuando se administran solos:

Gemfibrozil

Otros fibratos

Niacina (ácido nicotínico) en dosis hipolipemiantes (≥ 1 g / día) (ver sección 4.4).

La administración conjunta de lovastatina y gemfibrozilo condujo a un aumento considerable

de la concentración del metabolito activo en plasma en voluntarios sanos en comparación con la administración conjunta de lovastatina y placebo

Otras interacciones medicamentosas:

Ciclosporina o Danazol :El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina o danazol particularmente con dosis elevadas de lovastatina (ver sección 4.4).

Amiodarona y verapamilo: El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta cuando amiodarona o verapamilo se administran concomitantemente con dosis elevadas de un miembro estrechamente relacionado de la clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver sección 4.4).

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiolisis, puede aumentar cuando el ácido fusídico se usa concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. El mecanismo de esta interacción es aún desconocido. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidos algunos casos fatales) en pacientes que recibieron esta asociación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con lovastatina debe interrumpirse durante todo el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4.).

Derivados cumarínicos: Cuando se administran concomitantemente lovastatina y anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. Se recomienda determinar el tiempo de protrombina en pacientes que toman anticoagulantes antes de comenzar el tratamiento con lovastatina y con la frecuencia suficiente durante el inicio del tratamiento para asegurar que no se produce ninguna alteración importante en el tiempo de protrombina. Después de documentar un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden vigilarse a los intervalos recomendados habitualmente para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de lovastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con lovastatina no se ha asociado a hemorragias ni a cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Otras interacciones

El zumo de pomelo contiene uno o más ingredientes que inhiben el citocromo P450 3A4 y, por lo tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados a través del citocromo P450 3A4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 ml por día) es mínimo (34% de aumento en la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma activa según lo medido en el área bajo la curva de concentración vs tiempo) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, cantidades muy altas de zumo de pomelo (más de un litro al día) aumentan significativamente la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con lovastatina y, por lo tanto, deben evitarse tales cantidades (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lovastatina está contraindicada durante el embarazo. Antes de ser recetado a mujeres en edad fértil, se recomienda una prueba de embarazo.

Si se diagnostica un embarazo durante el tratamiento con lovastatina, el tratamiento debe suspenderse de inmediato

Lactancia

No se sabe si lovastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Puesto que muchas especialidades farmacéuticas se excretan en la leche humana y debido al peligro de reacciones adversas graves, las mujeres que tomen lovastatina no deben dar el pecho a sus hijos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La lovastatina no influye significativamente sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos después de la administración de lovastatina.

4.8 Reacciones adversas

Lovastatina es generalmente bien tolerada; Las reacciones adversas de lovastatina son en su mayor

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuente ($>1/10$), Frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($> 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($> 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	
Trastornos del sistema inmunológico	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Síndrome de hipersensibilidad asociada con uno o más de los siguientes síntomas: anafilaxis, angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, antinucleares positivos (ANA) Artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, sofocos, escalofríos, disnea y malestar.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Transtornos digestivos
	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Anorexia.
Transtornos psiquiátricos	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Insomnio, dificultad para dormir
	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Trastornos psicológicos incluidos inquietud / ansiedad.
	frecuencia no conocida	Depresión
Transtornos del Sistema nervioso	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Vertigo, cefalea
	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Disgeusia
	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Neuropatía periférica, en particular si se usa durante un largo período de

		tiempo, parestesia.
	frecuencia no conocida	Deterioro de la memoria.
Transtornos oculares	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Visión borrosa.
Transtornos gastrointestinales	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolores abdominales .
	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Vómito
Transtornos hepatobiliares	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Hepatitis, ictericia colestásica.
Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Rash.
	Raros ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Prurito, xerostomía
	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Caída del cabello, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme, incluido el síndrome de Stevens-Johnson.
Transtornos musculoesquelético y del tejido subcutáneo	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Calambres musculares y mialgias.
	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Miopatía y rabdomiólisis, disfunción eréctil.
Transtornos generales y del lugar de administración	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Cansancio
Investigaciones	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Aumentos marcados y persistentes en las concentraciones de transaminasas séricas (ver sección 4.4.). Se han notificado otras irregularidades en las pruebas de función hepática, que incluyen un aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina. Se han observado aumentos en la concentración sérica de CK (que puede atribuirse a la fracción no cardíaca de CK). Estos generalmente han sido leves y

		transitorios; los aumentos marcados solo han ocurrido en casos raros (ver sección 4.4.).
--	--	--

Población pediátrica

En un estudio controlado de 48 semanas en niños adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 132) y un estudio controlado de 24 semanas en niñas que tenían al menos 1 año de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 54), la seguridad y El perfil de tolerabilidad de los grupos tratados con lovastatina (10 a 40 mg diarios) fue generalmente similar al de los grupos tratados con placebo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud de que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes que figura en el Apéndice V. *

4.9 Sobredosis

Se han notificado unos cuantos casos de sobredosis accidental de 5 a 6 g de lovastatina sin efectos clínicos significativos.

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

Actualmente se desconoce si lovastatina y sus metabolitos son dializables en el hombre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa; código ATC: C10AA02.

La participación del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en la aterogénesis está documentada en muchos estudios clínicos. Estudios epidemiológicos han demostrado que niveles elevados de colesterol LDL y niveles bajos de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) son factores de riesgo para la cardiopatía coronaria. La lovastatina reduce tanto los niveles normales como los altos de colesterol LDL. Las LDL están formadas por VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y se catabolizan principalmente por los receptores de LDL de alta afinidad. El mecanismo de reducción del colesterol LDL puede afectar tanto a la reducción del colesterol-VLDL como a la inducción de los receptores LDL, es decir,

interviene en la síntesis y / o el catabolismo del colesterol LDL. La apoproteína B, que está contenida en las LDL, se reduce significativamente durante el tratamiento con lovastatina, lo que sugiere que la lovastatina no solo reduce la concentración de colesterol unido a las lipoproteínas de las LDL, sino también la cantidad de LDL circulantes. También puede aumentar la cantidad de colesterol HDL de manera variable y reducir moderadamente el colesterol VLDL y los triglicéridos plasmáticos. Se descubrió que Lovastatina es altamente eficaz para reducir el colesterol total y LDL en formas familiares y no familiares de hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia mixta. Una respuesta significativa es observable después de dos semanas de terapia y el efecto máximo se obtiene después de 4-6 semanas.

El estudio EXCEL doble ciego demostró una reducción estadísticamente significativa en el placebo de colesterol LDL (24-40%), colesterol total (17-29%), triglicéridos (10% -19%) y un aumento en el colesterol-HDL después de 12 48 semanas de tratamiento.

El estudio doble ciego AFCAPS / TexCAPS demostró una reducción estadísticamente significativa al placebo del 37% del riesgo de un primer evento coronario agudo (infarto de miocardio, angina inestable, muerte súbita) en pacientes sin síntomas de enfermedad cardiovascular con un factor de riesgo más alto de 20% (colesterol LDL > 115 mg / dL) durante un seguimiento de más de 5 años. El tratamiento redujo significativamente el riesgo de angina inestable en un 32%, el riesgo de infarto de miocardio en un 40% y el riesgo de cirugía recurrente de derivación coronaria (bypass coronario o angioplastia transluminal percutánea) en un 33%. El estudio doble ciego del ensayo canadiense de intervención de aterosclerosis coronaria (CCAIT) midió el efecto de lovastatina (20-80 mg / día) en el diámetro mínimo de la luz y en el diámetro de la estenosis con una angiografía coronaria computarizada: después de 2 años el porcentaje de pacientes con progresión de aterosclerosis fue inferior al de placebo (33% frente a 50%), al igual que el porcentaje de pacientes con lesiones nuevas (16% frente a 32%).

El estudio de regresión de la aterosclerosis monitoreada (MARS) demostró al realizar una angiografía coronaria computarizada que lovastatina (80 mg / día) retrasa significativamente la progresión de la aterosclerosis en el 23% de los pacientes tratados al 11% de los pacientes tratados con placebo

El estudio de tratamiento de la aterosclerosis familiar (FATS) demostró en pacientes hiperlipidémicos después de 2,5 años mediante angiografía coronaria computarizada la eficacia de la lovastatina, asociada con un secuestrante biliar, al disminuir la frecuencia de progresión y al aumentar la frecuencia de regresión de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias.

El estudio doble ciego de estudio de la progresión de la arteria carótida asintomática (ACAPS) demostró mediante ecografía B en pacientes hiperlipidémicos que lovastatina reduce el grosor intimal-medial máximo de 12 segmentos de la carótida después de 3 años de tratamiento con 20-40 mg / día.

Población pediátrica

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 132 hombres de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (colesterol LDL basal 189-500 mg / dl) fueron asignados al azar a lovastatina (n = 67) o placebo (n = 65) durante 48 semanas. La dosis de lovastatina, una vez al día por la noche, fue de 10 mg durante las primeras 8 semanas, 20 mg en las siguientes 8 semanas y 40 mg después. Lovastatina redujo significativamente el

valor promedio de C-total de referencia en un 19,3%, el valor medio de LDL-C de 24,2% y el nivel promedio de apolipoproteína B de 21%. Del mismo modo, en otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 54 niñas de 10 a 17 años de edad que tenían al menos un año después de la menarquia con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (colesterol inicial LDL 160-400 mg / dl) fueron asignadas al azar a lovastatina (n = 35) o placebo (n = 19) durante 24 semanas. La dosis de lovastatina, una vez al día por la noche, fue de 20 mg durante las primeras 4 semanas, y 40 mg más tarde. Lovastatina redujo significativamente el valor promedio de C total en el 22.4%, el valor promedio de LDL-C de 29.2%, el nivel medio de apolipoproteína B de 24.4% y los niveles de triglicéridos promedio de 22.7%.

La seguridad y eficacia de dosis superiores a 40 mg por día no se han estudiado en niños. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con lovastatina en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios con animales, tras la administración oral, lovastatina presentó una alta selectividad por el hígado, donde alcanzó concentraciones substancialmente más altas que en otros tejidos. Lovastatina sufre una extensa extracción hepática de primer paso, lugar primario de acción, con la subsiguiente excreción del fármaco en bilis

Después de la administración oral de lovastatina a los sujetos del ensayo, el 10% de la dosis se excretó en la orina y el 83% en las heces. Tanto lovastatina como su beta-hidroxiácido están unidos a proteínas plasmáticas humanas (> 95%). Los estudios en animales han demostrado que lovastatina atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

Las concentraciones plasmáticas máximas de lovastatina y sus metabolitos activos se alcanzan en el transcurso de 2 a 4 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas lineales se observan hasta una dosis de 120 mg de lovastatina. Con la administración diaria, el estado estacionario en las concentraciones plasmáticas se alcanza después de 2-3 días. Cuando se administró durante el ayuno, las concentraciones de lovastatina y los metabolitos activos correspondieron a 2/3 de la concentración plasmática obtenida cuando se administró inmediatamente después de una comida estándar.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma y aumentar el riesgo de miopatía (Ver sección 4.4 efectos musculares y 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

El DL50 de lovastatina en ratones es superior a 20 g / kg.

Toxicidad repetida

Los efectos tóxicos de lovastatina, comunes a otros medicamentos de la misma clase (estatinas), se han estudiado en ratones, ratas, perros y conejos. En perros, a dosis de 180 mg / kg al día por vía oral, tras de 11-28 semanas, se observaron degeneración del nervio óptico,

cataratas y lesiones vasculares, caracterizadas por hemorragia perivascular y edema, infiltración de células mononucleares en el espacio perivascular, depósitos perivascuales de fibrina y necrosis de pequeños vasos.

Fertilidad y teratogénesis.

No se observaron efectos relacionados con la dosis sobre la fertilidad en ratas; en perros, dosis superiores a 20 mg / kg al día produjeron atrofia testicular, espermatogénesis disminuida, alteración de los espermatozoides. La lovastatina en dosis altas provoca malformaciones esqueléticas durante la organogénesis.

Mutagénesis y carcinogénesis.

Lovastatina no fue mutagénica en diferentes pruebas tanto in vitro como in vivo. En estudios de toxicidad a largo plazo (hasta 2 años), se observaron efectos carcinogénicos hepatocelulares en ratas con dosis 2 a 7 veces mayores que la dosis máxima humana; en ratones, se observaron carcinomas hepatocelulares y adenomas en dosis 3-4 veces la dosis máxima en humanos y papilomas de la mucosa no glandular del estómago a dosis en dosis 1-2 veces mayores que la dosis máxima en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina PH102

Celulosa microcristalina PH101

Manitol

Croscarmelosa sódica

Talco

Estearato de sodio

Sílice Coloidal anhidra

Lauril sulfato de sodio

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

Blíster de PVC-PVDC/Aluminio

Tamaño de envase: 30 comprimidos

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sejmet Pharmaceuticals S.L.
Camino Labiano 45
Mutilva- (Navarra)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)