

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluvastatina CINFA 80 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 84,24 mg de fluvastatina sódica equivalente a 80 mg de fluvastatina base.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos con recubierta pelicular de color amarillo, redondos y ligeramente biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

- *Hiperlipidemia*: Reducción de los niveles elevados de colesterol total y, LDL-colesterol, apolipoproteína B y Triglicéridos en aquellos casos en que el control de la dieta u otras medidas no farmacológicas (p.ej. ejercicio físico y reducción del peso) solas no han resultado ser suficientemente eficaces en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia primaria mixta (Tipos II a y II b de Fredrickson).
- *Aterosclerosis coronaria*: Enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis coronaria con cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia primaria.
- Prevención secundaria de eventos cardíacos adversos mayores (muerte cardíaca, infarto de miocardio sin muerte y revascularización coronaria) en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con Fluvastatina CINFA 80 mg comprimidos de liberación prolongada, el paciente debe someterse a una dieta baja en colesterol, que deberá mantenerse mientras dure el tratamiento.

La dosis recomendada es de 20-80 mg al día, a tomar por la noche. Se aconseja iniciar el tratamiento con la dosis de 20 mg al día, que a criterio médico podrá incrementarse hasta la dosis de 40 mg/día. Cuando los niveles de colesterol sean muy altos, y siempre que el médico lo crea necesario, la dosis podrá aumentarse hasta 80 mg/día. Fluvastatina CINFA puede tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. Los comprimidos de Fluvastatina CINFA deben tragarse enteros con un poco de agua.

En los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria después de intervencionismo coronario, la dosis apropiada es 80 mg al día.

Los ajustes en la dosis en función de los niveles de LDL-colesterol del paciente no se harán hasta que hayan transcurrido al menos 4 semanas.

El efecto terapéutico de Fluvastatina CINFA 80 mg comprimidos de liberación prolongada se mantiene con la administración prolongada.

#### Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

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

La dosis inicial recomendada es 40 mg ó 80 mg. La dosis de 20 mg de fluvastatina puede ser adecuada en casos leves. La dosis inicial debe individualizarse de acuerdo con los niveles de LDL colesterol del paciente y el objetivo que se recomiende alcanzar con el tratamiento.

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

#### *Pacientes con alteración de la función renal*

Puesto que la fluvastatina se aclara por el hígado y menos de un 6% se excreta por la orina, la farmacocinética permanece inalterada en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. Por ello, en estos pacientes normalmente no se requiere ajuste de dosis.

#### *Pacientes con alteración de la función hepática*

Fluvastatina CINFA está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin causa aparente de las transaminasas séricas (ver 4.3 Contraindicaciones, 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### *Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica*

Los pacientes con la extraña forma homocigótica de hipercolesterolemia familiar, es poco probable que se beneficien del tratamiento con fluvastatina.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los resultados de los estudios no sugieren que se requiera ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

La combinación de Fluvastatina CINFA 80 mg comprimidos de liberación prolongada con una resina de intercambio iónico, agente secuestrador de ácidos biliares (colestiramina) puede aumentar el efecto del fármaco. No obstante, si se utiliza en esta combinación, deberá administrarse al menos 4 horas después de la resina para evitar posibles interacciones por unión a ésta.

### **4.3 Contraindicaciones**

Fluvastatina CINFA está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluvastatina o a cualquiera de sus componentes.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o elevación injustificada y persistente de los niveles de transaminasas (ver 4.2 Posología y forma de administración y 4.8 Reacciones adversas); colestasis.
- Pacientes con trastornos miopáticos.

- Durante el embarazo y lactancia (ver 4.6 Embarazo y lactancia).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### *Función hepática*

Deberán determinarse los niveles séricos de transaminasas antes y periódicamente durante el tratamiento con Fluvastatina CINFA (ver 4.2 Posología y forma de administración). Los pacientes cuyos niveles aumenten en respuesta al fármaco deberán monitorizarse estrechamente, con repetición inmediata del control seguido de controles más frecuentes. Si los niveles continúan aumentando, y especialmente si persisten en exceder el límite superior del intervalo normal por un factor de 3 o más, deberá interrumpirse el tratamiento con Fluvastatina CINFA.

En muy pocos y aislados casos, se ha descrito hepatitis que podría estar relacionada con el fármaco, con remisión después de la interrupción del tratamiento.

##### *Función musculoesquelética*

Con la administración de fluvastatina, se ha observado raramente miopatía y miositis y, muy raramente, rhabdomiolisis. En pacientes con mialgias difusas de etiología desconocida, sensibilidad o debilidad muscular y/o una elevación marcada (más de 5 veces) de los valores de creatinquinasa (CK), deberá considerarse la posibilidad de miopatía, miositis o rhabdomiolisis. 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.

##### *Determinación de la creatinquinasa:*

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 rhabdomiolisis y sus complicaciones. Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina deberá realizarse una determinación del nivel de creatinquinasa en pacientes que padezcan las siguientes enfermedades o 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
- 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 rhabdomiolisis.

En todas las situaciones enumeradas arriba, deberá valorarse el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y, en caso de iniciar el tratamiento, se recomienda un control clínico. Si los niveles de CK son significativamente elevados en la determinación basal (superiores a 5 veces el límite superior del intervalo normal), deberán determinarse de nuevo los niveles tras 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si los niveles todavía son significativamente elevados (superiores a 5 veces el límite superior del intervalo normal) a 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.

*Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica*

En paciente 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 CINFA en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta (ver Sección 5.1).

Fluvastatina sólo 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.

*Precauciones adicionales*

En un estudio realizado en perros se han observado casos aislados de opacidad del cristalino, tal como sucede en otros compuestos de este tipo. Sin embargo, los hallazgos clínicos no son indicativos de que la fluvastatina ejerza un efecto adverso sobre el cristalino del ojo humano.

Los datos clínicos obtenidos hasta el momento no muestran evidencia de que como efecto de la administración de fluvastatina se presenten alteraciones de la potencia sexual.

Fluvastatina CINFA deberá usarse con precaución en pacientes con historial de enfermedad hepática o elevado consumo de alcohol (ver 4.8 Reacciones adversas).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Resinas de intercambio iónico*

Fluvastatina debe tomarse por la noche con un intervalo de al menos 4 horas después de la toma de un agente secuestrador de ácidos biliares (p.ej. colestiramina) para evitar cualquier interacción por la unión de la fluvastatina a la resina.

*Rifampicina*

Los niveles sanguíneos de fluvastatina fueron aprox. un 50% más bajos 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.

#### *Derivados del ácido fibríco (fibratos) y niacina (ácido nicotínico)*

La administración concomitante de fluvastatina con benzafibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato o niacina (ácido nicotínico) no ejerce un efecto clínicamente relevante sobre la biodisponibilidad de fluvastatina o del otro fármaco hipolipemiante. No obstante, dado que se ha observado un aumento del riesgo de miopatía en pacientes tratados con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con alguna de estas moléculas, deberán emplearse con precaución estas combinaciones (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Fenitoína*

El efecto mínimo de la fenitoína sobre la farmacocinética de fluvastatina indica que no resulta necesario ajustar la dosis de fluvastatina cuando se administra conjuntamente con fenitoína.

#### *Itraconazol y eritromicina*

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

#### *Fluconazol*

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

#### *Ciclosporina*

Los estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante renal indican que la biodisponibilidad de fluvastatina (hasta 40 mg/día) no aumenta hasta un grado clínicamente significativo en pacientes con regímenes estables de ciclosporina. Los resultados de otro estudio en el que Fluvastatina CINFA (80 mg de fluvastatina) se administró a pacientes con trasplante renal estables en régimen de ciclosporina mostraron que la exposición a fluvastatina (AUC) y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) 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 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Agentes cardiovasculares*

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

#### *Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina e inhibidores de la bomba de protones*

La administración concomitante de fluvastatina con cimetidina, ranitidina u omeprazol produce un aumento en los niveles sanguíneos de fluvastatina, pero sin ninguna significancia clínica. A pesar de que no se han realizado estudios de interacción adicionales, se estima que otros antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina e inhibidores de la bomba de protones no afectan los niveles sanguíneos de fluvastatina.

#### ***Efectos de fluvastatina sobre otros fármacos***

#### *Ciclosporina*

Fluvastatina CINFA no ejerce ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ciclosporina cuando se administran conjuntamente ambos fármacos (ver también *Efectos de otros fármacos sobre fluvastatina*).

#### *Colchicinas*

No se dispone de información relativa a la interacción farmacocinética entre fluvastatina y colchicinas. Sin embargo, al administrarse conjuntamente fluvastatina con colchicinas se ha registrado de forma anecdótica miotoxicidad, incluyendo dolor muscular, debilidad y rhabdomiolisis.

#### *Fenitoína*

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

#### *Warfarina*

En voluntarios sanos, el uso de fluvastatina y warfarina (dosis única) no ejerció una influencia negativa sobre los niveles plasmáticos de la warfarina y el tiempo de protrombina en comparación con la warfarina sola. Sin embargo, se han descrito de forma excepcional hemorragias y/o aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que habían recibido concomitantemente fluvastatina y warfarina. En los pacientes que reciban warfarina se recomienda que el tiempo de protrombina se monitorice al iniciar, interrumpir o modificar la dosis del tratamiento con fluvastatina.

#### *Antidiabéticos orales*

En los pacientes que reciben sulfonilureas por vía oral (glibenclamida [gliburida], tolbutamida) para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), la adición 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  $C_{max}$ , AUC y  $t_{1/2}$  de glibenclamida aproximadamente en un 50%, 69% y 121%, 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.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

Ver 4.3 Contraindicaciones.

#### *Embarazo*

Puesto que Fluvastatina CINFA reduce la síntesis del colesterol y, posiblemente, algunas sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, podría dañar el feto si se administra a una mujer embarazada. Por ello, está contraindicado en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil sólo tomarán Fluvastatina CINFA si utilizan un método anticonceptivo efectivo. Si durante el tratamiento con Fluvastatina CINFA, la paciente queda embarazada, el medicamento deberá suspenderse inmediatamente.

#### *Lactancia*

Fluvastatina CINFA está contraindicado en mujeres que estén amamantando.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

No se han realizado estudios sobre el efecto de este fármaco en la capacidad de conducción, por lo que se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Se detallan a continuación las reacciones adversas (Tabla 1) clasificadas por frecuencia, empezando por las más frecuentes, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), incluyendo casos aislados. En cada agrupamiento por frecuencia, se clasifican las reacciones adversas de modo que la gravedad decrece.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son síntomas gastrointestinales menores, insomnio y cefalea.

##### **Alteraciones de la sangre y del sistema linfático**

Muy raras: Trombocitopenia.

##### **Alteraciones psiquiátricas**

Frecuentes: Insomnio.

##### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea.

Muy raras: Parestesia, disestesia, hipoestesia, también conocidas por estar asociadas con trastornos hiperlipidémicos subyacentes.

##### **Trastornos vasculares**

Muy rara: Vasculitis.

##### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal, náuseas.

Muy raras: Pancreatitis.

##### **Trastornos hepatobiliares**

Muy rara: Hepatitis.

##### **Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo**

Raras: Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria.

Muy raras: Otras reacciones cutáneas (p.ej. eczema, dermatitis, exantema bulloso), edema facial, angioedema.

##### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Raras: Mialgia, debilidad muscular, miopatía.

Muy raras: Rabdomiolisis, miositis, reacciones de tipo lupus eritematoso.

#### *Valores de laboratorio*

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros agentes hipolipemiantes se asocian con cambios en los índices bioquímicos de la función hepática. Con Fluvastatina se han descrito ocasionalmente casos de niveles moderadamente elevados de transaminasas séricas (hasta menos de 3 veces el límite superior normal). Aumentos de más de 3 veces el límite superior normal se han descrito en muy pocos casos (1-2 %), aunque en la mayoría de los casos los niveles volvían a descender o incluso volvían al nivel inicial tras suspender el tratamiento.

Un número muy pequeño de pacientes (0,3-1,0 %) desarrolló unas elevaciones marcadas de los niveles de CK superiores a 5 veces el límite superior del intervalo normal.

#### *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 observó efecto alguno 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.

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, se recomienda la administración de carbón activado. Si la administración oral es muy reciente, debería considerarse el lavado gástrico. El tratamiento debería ser sintomático y con las medidas de soporte necesarias.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* B04A: Preparados hipolipemiantes/antiateromatosos (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Código ATC: C10A A04.

La fluvastatina, agente hipocolesterolemizante hidrofílico totalmente sintético, es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima responsable de la conversión del HMG-CoA a ácido mevalónico, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. 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.

La fluvastatina es un racemato, con sólo uno de sus dos enantiómeros responsable de su actividad farmacológica.

Fluvastatina reduce el colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos y aumenta el HDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia primaria mixta. La respuesta terapéutica satisfactoria se observa en 2 semanas y la respuesta máxima se alcanza en 4 semanas desde el inicio del tratamiento, manteniéndose con la administración crónica.

En tres estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con fármacos activos en cerca de 1.700 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia primaria mixta, se comparó Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada con Fluvastatina 40 mg cápsulas administrados al acostarse o dos veces al día durante 24 semanas de tratamiento.

En estos estudios Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada, después de 24 semanas de tratamiento, disminuyó significativamente el colesterol total, el LDL-colesterol, la apolipoproteína B y los triglicéridos y aumentó el HDL-colesterol proporcionalmente a la dosis.

De los 857 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada, 271 con dislipemia primaria mixta (tipo IIb de Fredrickson) experimentaron una reducción mediana del 25% en los triglicéridos y un aumento significativo en el HDL-colesterol (13%). Pacientes con un HDL-colesterol inicial <35 mg/dL presentaron un aumento medio del 16% del HDL-colesterol. Se excluyeron pacientes con triglicéridos >400 mg/dL También se registraron disminuciones significativas del colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B.

En el Lescol (fluvastatina) Intervention Prevention Study (LIPS), se evaluó el efecto de fluvastatina en la prevención secundaria de eventos cardíacos adversos mayores (muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria) en 1677 pacientes con enfermedad cardíaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea. En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se administró fluvastatina a dosis de 80 mg al día durante 4 años observándose una reducción significativa del riesgo del primer evento cardíaco adverso mayor de un 22% ( $p=0,013$ ). De los 844 pacientes en el grupo fluvastatina, 181 presentaron al menos un evento cardíaco adverso mayor frente a los 222 pacientes del grupo placebo ( $n=833$ ). Estos efectos beneficiosos fueron particularmente notables en pacientes diabéticos y en pacientes con enfermedad multivaso.

#### Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La seguridad y eficacia de Fluvastatina CINFA 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 administrada como Fluvastatina cápsulas 20 mg -40 mg dos veces al día o Fluvastatina 80 mg comprimidos de acción 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-pubertal, de 9 a 12 años de edad, que para su edad presentaban niveles de LDL colesterol 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 estudio incluyó 85 pacientes masculinos y femeninos, de 10 a 16 años de edad, que presentaban un LDL colesterol > 190 mg/dl (equivalente a 4,9 mmol/l) o LDL colesterol >160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y uno o más factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria o LDL colesterol > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y un probado defecto en el receptor LDL. El valor basal medio del LDL colesterol 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 (Fluvastatina 80 mg comprimidos de acción prolongada) para alcanzar un LDL colesterol óptimo < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

En el primer estudio, Fluvastatina a dosis diarias de 20 a 80 mg disminuyó los niveles plasmáticos del colesterol total y LDL colesterol en un 21% y un 27%, respectivamente. La media alcanzada para LDL colesterol 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, Fluvastatina a dosis diarias de 20 a 80 mg disminuyó los niveles plasmáticos del colesterol total y LDL colesterol en un 22% y 28%, respectivamente. La media alcanzada para LDL colesterol 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 primer estudio 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*

Tras la administración oral de Fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada, la velocidad de absorción de la fluvastatina es casi un 60% menor que con las cápsulas de Fluvastatina 20 mg cápsulas y Fluvastatina 40 mg cápsulas, en tanto que el tiempo medio de permanencia del medicamento aumenta aproximadamente unas 4 horas. Después de una comida, el fármaco se absorbe más lentamente.

### *Distribución*

La fluvastatina actúa principalmente en el hígado, que es a su vez donde se metaboliza en su mayor parte (ver 4.2 Posología y forma de administración). La biodisponibilidad absoluta es del 24% y el volumen aparente de distribución 330 l. Más de un 98% del fármaco circulante se une a proteínas plasmáticas, una proporción que es independiente de la concentración plasmática de fluvastatina así como de warfarina, ácido salicílico y gliburida.

### *Metabolismo*

La fluvastatina se metaboliza principalmente en el hígado. El fármaco circulante lo forma principalmente la fluvastatina inalterada y el metabolito farmacológicamente inactivo, ácido N-desisopropil-propiónico. Los metabolitos hidroxilados son activos, pero no circulan. Las vías hepáticas del metabolismo de fluvastatina en el hombre han sido completamente elucidadas. Existen múltiples vías alternativas del citocromo P450 (CYP450) para el metabolismo de fluvastatina y por lo tanto este metabolismo es relativamente insensible a la inhibición de la isoenzima CYP450, la principal causa de interacciones farmacológicas adversas.

Varios estudios *in vitro* realizados minuciosamente han analizado el potencial de inhibición de fluvastatina sobre las isoenzimas CYP comunes. 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 <sup>3</sup>H-fluvastatina sódica, aprox. un 6% de la radioactividad se recuperó en orina y un 93% en heces, correspondiendo a fluvastatina menos de un 2% del total. Se ha calculado un aclaramiento plasmático de  $1,8 \pm 0,8$  l por minuto en el hombre, y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario a una dosis diaria de 80 mg no evidenciaron acumulación alguna. La vida media terminal fue  $2,3 \pm 0,9$  horas tras una dosis de 40 mg.

### *Características en pacientes*

La posibilidad de acumulación no puede excluirse en pacientes con insuficiencia hepática, en vista de que la excreción es predominantemente biliar y existe biotransformación presistémica significativa (ver 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

No se disponen de datos farmacocinéticos en niños.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

### *Toxicidad aguda*

La fluvastatina tiene una DL<sub>50</sub> de > 2 g/kg en ratones y de > 0,7 g/kg en ratas. Presentó un bajo nivel de toxicidad en todas las especies estudiadas y los signos de posible toxicidad a nivel del SNC observados en los estudios agudos, no fueron confirmados tras dosis repetidas.

#### *Toxicidad crónica*

La seguridad de fluvastatina fue ampliamente estudiada en ratones, ratas, hámsters, perros y monos, observándose un cierto número de cambios que son característicos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Fueron los siguientes: hiperplasia e hiperqueratosis en la región no glandular del antro cardinal de los roedores, miopatías en roedores, cataratas en perros, ligeros cambios hepáticos en la mayoría de especies, que en hámsters, perros y monos estuvieron acompañados de cambios en la vesícula biliar; en ratas, de un aumento del peso de la tiroides; y en hámsters de una degeneración testicular. En los estudios realizados en perros con fluvastatina, no se observaron cambios vasculares o degenerativos a nivel del SNC.

#### *Carcinogenicidad*

Se observaron papilomas de células escamosas en el antro cardinal de las ratas con niveles plasmáticos de fluvastatina aprox. 9, 13 y 26 (ó 35) veces superiores a los del hombre tras una dosis oral de 40 mg y un tumor en 1 rata que recibió 24 mg/kg/día. Estos hallazgos se interpretaron como debidos a la hiperplasia persistente causada por el contacto directo con fluvastatina más que como un efecto sistémico (genotóxico).

La incidencia de carcinomas y adenomas de las células foliculares de la tiroides se observó aumentada en ratas macho tratadas durante un año con 18 mg/kg/día y durante un año más con 24 mg/kg/día. Esto es compatible con los hallazgos específicos de las especies para otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se han observado carcinomas ni adenomas hepáticos con fluvastatina.

En un estudio de carcinogenicidad se administró a ratones 0,3, 15 y 30 mg/kg/día de fluvastatina, dosis que producen niveles plasmáticos 0,2, 10 y 30 veces los alcanzados en el hombre con una dosis oral de 40 mg. En este estudio al igual que en el efectuado en ratas, se observa un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de papilomas de células escamosas del antro cardinal a la dosis de 30 mg/kg/día en machos y hembras, y en hembras también a la dosis de 15 mg/kg/día.

#### *Mutagenicidad*

La fluvastatina fue ampliamente estudiada en cuanto a su mutagenicidad, tanto *in vivo* como *in vitro* y en presencia o ausencia de activación metabólica. No se observó potencial mutagénico en ninguno de los sistemas estudiados, que fueron los siguientes: el test de Ames empleando cepas mutadas de *Salmonella typhimurium* o *Escherichia coli*, el test de transformación maligna en células BALB/3T3, síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de ratas, el test de aberración cromosómica en células V79 y los tests HGPRT en células V79 de hámsters chinos, y el test del micronúcleo en ratas y ratones.

#### *Toxicidad sobre la reproducción*

Se realizaron estudios en ratas hembras con dosis de 0,6, 2 y 6 mg/kg/día. Con estas dosis no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción. Los estudios de teratogenicidad en ratas y conejos revelaron toxicidad maternal a dosis altas, pero no hubo evidencia de potencial embriotóxico o teratogénico. Un estudio en ratas hembras que recibieron fluvastatina en el tercer trimestre del embarazo mostró una mayor incidencia de la mortalidad peripartal así como de muertes fetales y neonatales a dosis de 12 y 24 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre las madres o fetos en el grupo de dosis bajas (2 mg/kg/día).

Un segundo estudio a dosis de 2, 6, 12 y 24 mg/kg/día confirmó los resultados del primer estudio. Se realizó un estudio modificado peri- y postnatal a dosis de 12 ó 24 mg/kg/día con o sin la

presencia de suplemento concomitante con ácido mevalónico, un derivado del HMG-CoA que es esencial en la biosíntesis del colesterol. La administración concomitante del ácido mevalónico previno completamente la mortalidad maternal y neonatal. Por consiguiente, la letalidad maternal y neonatal observada con fluvastatina refleja su exagerado efecto farmacológico durante el embarazo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Povidona  
Celulosa microcristalina  
Hidroxietilcelulosa  
manitol  
estearato de magnesio  
*Recubrimiento*  
Hipromelosa  
Macrogol 6000  
amarillo óxido de hierro (E172)  
dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Período de validez**

2 años.

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

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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

Envase de 28 comprimidos de liberación prolongada y de 490 comprimidos de liberación prolongada (envase clínico) en blisters alu-alu ó frasco de polietileno con tapón snap-on.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

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**

Laboratorios Cinfa, S.A.

Olaz-Chipi, 10

Polígono Areta

31620-HUARTE-PAMPLONA (Navarra) – España

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71 845

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

**Julio 2009**

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

Octubre 2010