



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FLUVASTATINA ACTAVIS 80 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene fluvastatina sódica equivalente a 80 mg de fluvastatina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos y grabados con una “F” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fluvastatina está indicada como tratamiento complementario a la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (C-total) y colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas (p.ej. ejercicio físico, reducción de peso) ha resultado insuficiente en adultos con hipercolesterolemia primaria (variante heterocigótica) y dislipemia primaria mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson).

Fluvastatina está también indicada para la 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 método de administración

Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina, deben excluirse las causas secundarias de hipercolesterolemia y el paciente debe someterse a una dieta baja en colesterol, que deberá mantenerse mientras dure el tratamiento.

Tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia primaria (variante heterocigótica) e hiperlipidemia mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson).

FLUVASTATINA ACTAVIS 80 mg **no** debe utilizarse para el tratamiento de inicio. Para el tratamiento de inicio debe utilizarse una forma farmacéutica y dosis que permita la administración diaria de 20 mg a 40 mg.

La dosis recomendada de inicio es de 20-40 mg una vez al día mediante cápsulas de liberación inmediata. En los casos leves puede ser adecuada una dosis de 20 mg una vez al día. La mayoría de pacientes necesitarán una dosis de 20 mg a 40 mg una vez al día, pero la dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día

CORREO ELECTRÓNICO

smhem@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 73
FAX: 91 822 51 61



(1 comprimido de liberación prolongada de fluvastatina una vez al día, o 1 cápsula de fluvastatina 40 mg dos veces al día), de manera individualizada según los niveles basales de colesterol-LDL (C-LDL) y el objetivo que se recomiende alcanzar con el tratamiento. La dosis diaria máxima recomendada es de 80 mg.

Prevención secundaria de eventos cardiacos adversos mayores en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea

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

Los comprimidos pueden tomarse a cualquier hora con o sin comida. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua.

El efecto máximo hipolipemiente con una determinada dosis se alcanza transcurridas 4 semanas. Las dosis deben ajustarse en función de la respuesta del paciente, a intervalos de, al menos, 4 semanas. El efecto terapéutico de la fluvastatina se mantiene con la administración prolongada.

Cuando la fluvastatina se utiliza en combinación con la colestiramina u otras resinas, debe administrarse por lo menos 4 horas después de la resina, a fin de evitar una interacción significativa debida a la unión del fármaco a la resina.

Niños y adolescentes

No hay experiencia respecto al uso de la fluvastatina en individuos de menos de 18 años. El producto no debe utilizarse en este grupo de pacientes.

Ancianos

No hay evidencia de una tolerabilidad disminuida ni de necesidad de modificar la dosificación en los pacientes ancianos, por lo que no son necesarios ajustes de dosis en estos pacientes.

Alteración de la función renal

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

Alteración de la función hepática

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

4.3 Contraindicaciones

Fluvastatina está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la fluvastatina o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o elevación injustificada y persistente de los niveles de transaminasas (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).
- Durante el embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función hepática

Como ocurre con otros fármacos hipolipemiantes, se recomienda determinar los niveles séricos de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas de comenzar o elevar la dosis, y de forma periódica a partir de entonces en todos los pacientes. Los pacientes cuyos niveles aumenten en respuesta al fármaco deberán monitorizarse estrechamente, con repetición inmediata del control seguido de controles más frecuentes. La terapia deberá interrumpirse en el caso de que ocurra un aumento en la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanino aminotransferasa (ALT) que exceda 3 veces el límite superior de la normalidad de manera persistente. En muy pocos casos, se ha descrito hepatitis que podría estar relacionada con el fármaco, con remisión después de la interrupción del tratamiento.

Debe tenerse precaución cuando se administra fluvastatina a pacientes con un historial de enfermedad hepática o de consumo excesivo de alcohol.

Función musculoesquelética

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

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

Antes del tratamiento

Al igual que sucede con otras estatinas, el médico deberá prescribir fluvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes a la aparición de rabdomiolisis y sus complicaciones. Antes de iniciar el tratamiento con fluvastatina deberá realizarse una determinación del nivel de creatinquinasa en los pacientes que se encuentren en cualquiera de las situaciones siguientes:

- Deterioro renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Abuso de alcohol.
- 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 rabdomiolisis.

En tales situaciones, deberá valorarse el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y se recomienda un control clínico. Si los niveles de CK son significativamente elevados en la determinación basal, en más de 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 de CK todavía son significativamente elevados (superiores a 5 veces el límite superior del intervalo normal) al nivel basal, no deberá iniciarse el tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Esta enfermedad se puede manifestar clínicamente con disnea, tos no productiva y deterioro del estado 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.

Durante el tratamiento

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

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

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

Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía en los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores (incluyendo la ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico o eritromicina en combinación con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa distintos a la fluvastatina. Sin embargo no se ha observado miopatía en ensayos clínicos en pacientes que recibían fluvastatina en combinación con ácido nicotínico, fibratos, o ciclosporina. Se han observado casos aislados de miopatía en la postcomercialización tras la administración concomitante de fluvastatina con ciclosporina y fluvastatina con colchicina. Deberá evaluarse cuidadosamente el beneficio del uso combinado de fluvastatina con fibratos, niacina o colchicina frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones, debiéndose utilizar con precaución la fluvastatina en los pacientes que reciben dichas medicaciones de manera concomitante (ver sección 4.5).

Hiperlipoproteinemia

No se dispone de datos sobre la utilización de la fluvastatina en pacientes con hiperlipoproteinemia con un aumento importante en los triglicéridos.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

No se dispone de datos sobre la utilización de la fluvastatina en pacientes con la rara forma homocigótica de hipercolesterolemia familiar. Se supone que el efecto será débil debido a la deficiencia en estos pacientes del receptor LDL. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de fluvastatina en estos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con medicamentos

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. 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, probablemente porque ellas pueden producir miopatía cuando se administran en solitario. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente el balance entre el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y emplear con precaución estas combinaciones (ver sección 4.4).

Colchicinas

Se han observado casos aislados de miotoxicidad, incluyendo dolor y debilidad musculares y rabdomiolisis por la administración concomitante de colchicina. Deberá evaluarse cuidadosamente el balance entre el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, debiéndose utilizar estas combinaciones con precaución (ver sección 4.4)

Ciclosporina

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

Fluvastatina (40 mg y 80 mg) no tiene efectos sobre la biodisponibilidad de la ciclosporina cuando se administran de manera concomitante.

Warfarina y otros derivados cumarínicos

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

Rifampicina (rifampin)

La biodisponibilidad de la fluvastatina se redujo aproximadamente un 50% en voluntarios sanos que habían tomado previamente rifampicina. A pesar de que actualmente no existe evidencia clínica de que se altere la eficacia 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 (glibenclamida [gliburida], tolbutamida) para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) (tipo 2), la adición de fluvastatina no induce variaciones clínicamente significativas en el control de la glucemia.

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

Secuestrantes de ácidos biliares

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

Fluconazol

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos tratados anteriormente con fluconazol (inhibidor de la CYP2C9) dio lugar a un incremento de la exposición y de la concentración máxima de fluvastatina en aproximadamente un 84% y un 44%.

A pesar de que no había evidencia clínica de que el perfil de seguridad de fluvastatina se viera alterado en los pacientes tratados anteriormente con fluconazol durante 4 días, deberá tenerse precaución cuando se administre fluvastatina de forma concomitante con fluconazol.

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 la 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.

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

La administración concomitante de fluvastatina con cimetidina, ranitidina u omeprazol produce un aumento de la biodisponibilidad de fluvastatina, pero sin ninguna significación clínica.

Fenitoína

En un estudio de interacción, la administración concomitante de fluvastatina y fenitoína aumentó el AUC y la C_{max} (media) de fluvastatina en un 40% y un 27%, respectivamente. Esta combinación debe usarse con precaución debido al riesgo aumentado de desarrollar miopatía y/o rabdomiolisis. La administración conjunta de fluvastatina (40 mg dos veces al día durante 5 días) aumentó la C_{max} (media) de la fenitoína en un 5%, mientras que el AUC (valores medios) se incrementó en un 22%. Los pacientes en tratamiento con fenitoína deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se inicia la terapia con fluvastatina o cuando se aumenta la dosis de fluvastatina.

Agentes cardiovasculares

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

Interacciones con alimentos

Cuando la fluvastatina se toma con alimentos, las medias del AUC y la C_{max} se incrementan en un 49% y 45%, respectivamente, y el t_{max} se prolonga en comparación con la administración durante el ayuno. Sin embargo, no hay diferencias clínicas significativas en los efectos hipolipemiantes y en la seguridad cuando se toma fluvastatina con o sin alimentos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Fluvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

No hay datos suficientes sobre la utilización de fluvastatina durante el embarazo. Dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal al administrarlos a mujeres embarazadas. Por este motivo, la fluvastatina no debe utilizarse en las mujeres que estén embarazadas o se sospeche que puedan estarlo y en las mujeres que estén en edad fértil y no tomen medidas anticonceptivas adecuadas. El tratamiento con fluvastatina debe interrumpirse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada (ver la sección 4.3).

Lactancia

La fluvastatina se excreta en la leche de rata en una proporción de 2 a 1 con respecto a su concentración en plasma. Se desconoce si la fluvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Debido a que muchos medicamentos se eliminan en la leche materna y al potencial riesgo de reacciones adversas graves, las mujeres que tomen fluvastatina deben evitar la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por 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 ($< 1/10.000$) desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con algunas estatinas:

- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad intersticial pulmonar, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, cansancio, mareos.

Muy raras: parestesia, disestesia, hipoestesia y neuropatía periférica también conocida por estar asociada con los trastornos hiperlipidémicos subyacentes.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia, diarrea.

Muy raras: pancreatitis aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: artralgia.

Raras: mialgia, debilidad muscular, miopatía.

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

Trastornos vasculares

Muy raras: vasculitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: hepatitis.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: trastornos del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.

Exploraciones complementarias

Se han descrito aumentos confirmados de los niveles de transaminasas en más de 3 veces el límite superior normal en ≤ 2 % de los pacientes.

Un 0,3-1,0% de los pacientes que recibieron dosis autorizadas de fluvastatina durante ensayos clínicos desarrolló elevaciones marcadas de los niveles de CK superiores a 5 veces el límite superior del intervalo normal.

4.9 Sobredosis

La experiencia de casos de sobredosis con fluvastatina es muy limitada. En caso de sobredosis accidental, se recomienda la administración de carbón activado, debiéndose controlar la función hepática. Si la administración oral es muy reciente, debería considerarse el lavado gástrico. El tratamiento debería ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA04.

La fluvastatina es un racemato de dos eritro enantiómeros, de los cuales solo uno es el responsable de la actividad farmacológica.

La fluvastatina, agente hipocolesterolemizante totalmente sintético, es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, que es la responsable de la conversión del HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. La fluvastatina ejerce su efecto principalmente en el hígado. 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.

El perfil general del colesterol mejora siendo los principales efectos la reducción del C-total y el C-LDL. Fluvastatina también produce una reducción moderada en los triglicéridos (TG) y un aumento moderado en el C-HDL. La respuesta terapéutica se observa a las 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza a las 4 semanas desde el inicio del tratamiento, manteniéndose durante la administración crónica.

En el estudio LIPS, se evaluó el efecto de fluvastatina sobre eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea (ICP). El estudio incluyó a pacientes de ambos sexos (edad 18-80 años) y con unos valores basales de colesterol total entre 3,5-7,0 mmol/l. En este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se incluyeron un total de 1677 pacientes (844 en el grupo de fluvastatina y 833 en el grupo placebo). Los ECAM incluyeron la muerte cardíaca, infarto de miocardio (IM) no fatal y la reintervención [incluyendo el bypass arterial coronario por injerto (CABG), ICP repetida, o ICP de una nueva lesión]. La fluvastatina se administró a la dosis de 80 mg al día durante 4 años. Aunque la variable principal combinada mostró una reducción significativa en los ECAM (del 22%) en comparación con placebo ($p = 0,013$), el análisis de los componentes individuales (muerte cardíaca, IM no fatal y reintervención) no alcanzó significación estadística. Hubo, sin embargo, una tendencia a favor de la fluvastatina. La terapia con fluvastatina redujo el riesgo de muerte cardíaca y/o infarto del miocardio en un 31% ($p = 0,065$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La fluvastatina se absorbe rápida y completamente (98%) tras la administración oral en voluntarios en ayuno. Si se administra después de una comida, el fármaco se absorbe más lentamente. La fluvastatina actúa principalmente en el hígado, que es a su vez el principal órgano responsable de su metabolismo. La biodisponibilidad absoluta evaluada a partir de las concentraciones plasmáticas es del 24%.

Distribución

El volumen aparente de distribución para el fármaco es de 330 l. Más de un 98% del fármaco circulante se une a proteínas plasmáticas, una proporción que es independiente de la concentración plasmática de fluvastatina.

El fármaco circulante lo forma principalmente la fluvastatina y el metabolito farmacológicamente inactivo, ácido N-desisopropil-propiónico. Los metabolitos hidroxilados son activos, pero no circulan.

Metabolismo

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. No obstante, la vía principal es la del isoenzima CYP2C9, por lo que la fluvastatina presenta un riesgo potencial de interacción con otros sustratos o inhibidores del isoenzima CYP2C9. 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.

Eliminación

Tras la administración de ³H-fluvastatina a voluntarios sanos, aprox. un 6% de la radioactividad se recuperó en orina y un 93% en heces, correspondiendo a fluvastatina menos de un 2% del total. Se ha calculado un aclaramiento plasmático de 1,8 + 0,8 l por minuto en el hombre. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario a una dosis diaria de 80 mg no evidenciaron acumulación alguna. La vida media terminal fue 2,3 ± 0,9 horas tras una dosis de 40 mg de fluvastatina por vía oral.

Alimentos

Cuando la fluvastatina se toma con alimentos, las medias del AUC y la C_{max} se incrementan en un 49% y 45%, respectivamente, y el t_{max} se prolonga en comparación con la administración durante el ayuno. Sin embargo, no hay diferencias clínicas significativas en los efectos hipolipemiantes y en la seguridad cuando se toma fluvastatina con o sin alimentos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La DL₅₀ de fluvastatina es de > 2 g/kg en ratones y de > 0,7 g/kg en ratas.

Toxicidad a dosis repetidas

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con fluvastatina identificaron una variedad de cambios que son comunes a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como hiperplasia e hiperqueratosis en la región no glandular del antro cardinal de los roedores, cataratas en perros, miopatía en roedores, cambios hepáticos leves en la mayoría de especies, con cambios en la vesícula biliar en perros, monos y hámsters, aumentos en el peso del tiroides en las ratas y degeneración testicular en hámsters. En los estudios realizados en perros con fluvastatina, no se observaron los cambios vasculares o degenerativos a nivel del SNC observados con otros fármacos de este grupo.

Carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones mostraron una baja incidencia de papilomas de células escamosas y un carcinoma en ratas a las dosis más altas (18 mg/kg/d aumentando a 24 mg/kg/d después de un año de tratamiento). Los neoplasmas del antro cardinal se interpretaron como debidos a la hiperplasia persistente causada por el contacto directo con fluvastatina, más que como un efecto genotóxico el fármaco. Además, se observó un aumento en la incidencia de neoplasmas de las células foliculares del tiroides en las ratas macho tratadas con la dosis más alta de fluvastatina. Esto concuerda con otros hallazgos específicos de especie para otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Contrariamente a lo que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no se han observado aumentos relacionados con el tratamiento con fluvastatina en la incidencia de carcinomas o adenomas hepáticos.

Mutagenicidad

Los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* no revelaron evidencias de mutagenicidad.

Toxicidad de la reproducción

Los estudios de toxicidad de la reproducción indicaron que la fluvastatina no tiene efectos adversos sobre la fertilidad o la actividad reproductora en los machos o hembras, ni hubo evidencia de un efecto embriotóxico o teratogénico. Los efectos sobre la gestación a altas dosis resultaron en una mortalidad

materna, fetal y neonatal atribuible a los efectos farmacológicos exagerados de la fluvastatina durante el embarazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

- Povidona
- Celulosa microcristalina
- Hidroxietilcelulosa
- Manitol
- Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

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

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Blister: conservar en el embalaje original, para protegerlo de la luz.

Frasco de vidrio y de HDPE: Conservar el envase herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad y de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu). Tamaños de envase de: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 y 490 comprimidos de liberación prolongada.

Frasco de HDPE con desecante y tapón de fácil apertura (LDPE) y anillo de seguridad integrado. Los desecantes son bolsas de plástico con silica gel activado. Tamaños de envase de 250 comprimidos de liberación prolongada.

Envase de vidrio redondo de color topacio cerrado con tapón de plástico (HDPE) a rosca con precinto. Los desecantes son bolsas de plástico HDPE con silica gel activado. Tamaños de envase de 250 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No aplicable.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.
Octubre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2008