

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Digiril Prolib 80 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: fluvastatina (como fluvastatina sódica)

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos, ligeramente biconvexos, con los bordes biselados, aproximadamente de 10 mm de diámetro, con la impresión “LE” en una cara .

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Dislipidemia

Tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, como tratamiento adjunto a la dieta, cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p.ej. ejercicio físico, reducción del peso) no ha sido suficiente.

##### Prevención secundaria en la enfermedad cardiaca coronaria

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

##### Dislipidemia

Antes de iniciar el tratamiento con Digiril Prolib, los pacientes deben someterse a una dieta estándar baja en colesterol que deberá mantenerse mientras dure el tratamiento.

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

El rango de dosis recomendado es 20 a 80 mg/día. Para los pacientes que como objetivo se requiera una reducción del LDL-C < 25% como dosis de inicio puede utilizarse 20 mg de fluvastatina administrados por la noche. Para los pacientes que como objetivo se requiera una reducción del LDL-C ≥ 25%, la dosis de inicio recomendada es de 40 mg de fluvastatina administrados por la noche. La dosis puede incrementarse hasta 80 mg de fluvastatina diarios, administrados como una dosis única (80 mg en forma de comprimido de liberación prolongada) a cualquier hora del día o administrado como 40 mg de fluvastatina dos veces al día (una dosis por la mañana y otra por la noche).

El efecto máximo en la disminución de los lípidos con una dosis determinada se alcanza en 4 semanas. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

#### Prevención secundaria en la enfermedad cardiaca coronaria

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

Digaril Prolib es eficaz en monoterapia. Cuando Digaril Prolib se utiliza en combinación con colestiramina u otras resinas se debe administrar al menos 4 horas después de la resina para evitar interacciones importantes debidas a la unión del fármaco a la resina. En los casos en que sea necesaria la coadministración con fibratos o niacina, debe valorarse cuidadosamente el riesgo y el beneficio del tratamiento concomitante (para administrarlo con fibratos o niacina ver sección 4.5).

#### *Población pediátrica*

##### Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

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

La dosis de inicio recomendada es 20 mg de fluvastatina. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 6 semanas. La dosis se debe individualizar de acuerdo con los niveles basales de LDL-C y el objetivo que se recomiende alcanzar con el tratamiento. La dosis diaria máxima es 80 mg administrada como 40 mg de fluvastatina dos veces al día o como un comprimido de liberación prolongada de 80 mg de Digaril Prolib una vez al día.

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

Digaril Prolib sólo se ha investigado en niños de 9 años y mayores con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

#### Insuficiencia renal

Digaril Prolib se aclara por el hígado y menos del 6% de la dosis administrada se excreta en orina. La farmacocinética de fluvastatina permanece inalterada en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. Por ello, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Sin embargo, debido a la limitada experiencia con dosis > 40 mg/día en caso de insuficiencia renal grave (ClCr <0,5 ml/seg o 30 ml/min), la administración de estas dosis debe iniciarse con precaución.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### Forma de administración

Los comprimidos de Digaril Prolib pueden administrarse con o sin comida y se deben tragar enteros con un vaso de agua.

### **4.3. Contraindicaciones**

Digaril Prolib está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- con enfermedad hepática activa, o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas sin causa aparente (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).  
durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Función hepática

Se han notificado casos post-comercialización de insuficiencia hepática con y sin desenlace fatal con algunas estatinas, incluyendo Digaril Prolib. Aunque no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con Digaril Prolib, se debe indicar a los pacientes que comuniquen cualquier signo o síntoma potencial de insuficiencia hepática (p.ej. náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, alteración de la función cerebral, aparición de hematomas o hemorragias con facilidad), y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

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

Debe tenerse precaución al administrar Digaril Prolib a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o ingesta de grandes cantidades de alcohol.

##### Músculo esquelético

Rara vez se ha notificado miopatía con la administración de fluvastatina. Miositis y rabdomiólisis se han notificado muy raramente. En pacientes con mialgias difusas de etiología desconocida, sensibilidad o debilidad muscular, y/o una elevación marcada de los valores de la creatinquinasa (CK), debe considerarse la posibilidad de miopatía, miositis o rabdomiólisis. Por ello, debe indicarse a los pacientes que informen inmediatamente si sufren dolor muscular de etiología desconocida, sensibilidad o debilidad muscular, especialmente si van acompañados de malestar o fiebre.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

##### Interacción con ácido fusídico

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

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

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

##### Determinación de la creatinquinasa

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

### Antes del tratamiento

Al igual que sucede con otras estatinas, los médicos deben prescribir fluvastatina con precaución en pacientes con factores que predispongan a la aparición de rabdomiólisis y sus complicaciones. Antes de iniciar un tratamiento con fluvastatina deben determinarse los niveles de creatinquinasa en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso de alcohol
- Sepsis
- Hipotensión
- Ejercicio excesivo del músculo
- Cirugía mayor
- Trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves
- En pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años), deberá valorarse la necesidad de esta determinación, teniendo en cuenta la presencia de otros factores de predisposición a la aparición de rabdomiólisis.

En estas situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación al posible beneficio y se recomienda un control clínico. Si los niveles basales de CK son significativamente elevados ( $> 5x$  límite superior de la normalidad, LSN), éstos deben determinarse de nuevo tras 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si los niveles basales de CK todavía son significativamente elevados ( $> 5x$  LSN), no debe iniciarse el tratamiento.

### Durante el tratamiento

Si los pacientes que reciben fluvastatina presentan síntomas musculares tales como dolor, debilidad o calambres, deben determinarse los niveles de CK. Si los valores hallados son significativamente elevados ( $> 5x$  LSN), debe interrumpirse el tratamiento.

Si los síntomas musculares son graves y causan molestias diarias, debe valorarse la interrupción del tratamiento aunque los niveles de CK sean  $\leq 5x$  LSN.

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

Se ha notificado un aumento del riesgo de miopatía en pacientes que reciben agentes inmunosupresores (incluyendo ciclosporina), fibratos, ácido nicotínico o eritromicina junto con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En informes post-comercialización se han notificado casos aislados de miopatía con la administración concomitante de fluvastatina y ciclosporina y de fluvastatina y colchicina. Digaril Prohib debe administrarse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos de forma concomitante (ver sección 4.5).

### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con la administración de algunas estatinas, especialmente durante el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Los síntomas presentados pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo

cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC>30kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

#### Miastenia grave o Miastenia ocular

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Digaril Prolib debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

#### Población pediátrica

##### *Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica*

En pacientes menores de 18 años, la eficacia y seguridad no ha sido estudiada para periodos de tratamientos superiores a dos años. No hay datos disponibles respecto a la maduración física, intelectual y sexual para periodos de tratamiento prolongados. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con Digaril Prolib 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.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido de liberación prolongada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

#### *Fibratos y niacina*

La administración concomitante de fluvastatina con bezafibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato o niacina (ácido nicotínico) no ejerce un efecto clínicamente relevante sobre la biodisponibilidad de fluvastatina o del otro agente hipolipemiante. Dado que se ha observado un aumento del riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con alguna de estas moléculas, el riesgo y el beneficio del tratamiento concomitante debe sopesarse cuidadosamente y estas combinaciones sólo deben emplearse con precaución (ver sección 4.4).

#### *Colchicina*

En casos aislados se ha notificado miotoxicidad, incluyendo dolor y debilidad muscular y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina. El riesgo y el beneficio del tratamiento concomitante debe sopesarse cuidadosamente y estas combinaciones sólo deben utilizarse con precaución (ver sección 4.4).

#### *Ciclosporina*

Estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante renal indican que la biodisponibilidad de fluvastatina (hasta 40 mg/día) no aumenta hasta un grado clínicamente significativo en pacientes con regímenes estables de ciclosporina. Los resultados de otro estudio en el que se administraron Digaril Prolib comprimidos (comprimidos de liberación prolongada de 80 mg de fluvastatina) a pacientes con trasplante renal en régimen estable 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, esta combinación debe utilizarse con precaución (ver sección 4.4). La dosis de inicio y de mantenimiento de fluvastatina debe ser lo más baja posible cuando se combina con ciclosporina.

Digaryl Prolib (comprimidos de liberación prolongada de 80 mg de fluvastatina) no tiene efecto sobre la biodisponibilidad de ciclosporina cuando se administran concomitantemente.

#### *Warfarina y otros derivados cumarínicos*

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

#### *Rifampicina*

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos previamente tratados con rifampicina (rifampina) dio lugar a una reducción de la biodisponibilidad de fluvastatina en aproximadamente un 50%. A pesar de que actualmente no existe evidencia clínica de que se altere la eficacia hipolipemiente de fluvastatina, en los pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) puede ser necesario un ajuste adecuado de la dosis de fluvastatina para garantizar una reducción satisfactoria de los niveles lipídicos.

#### *Agentes antidiabéticos orales*

En los pacientes que reciben sulfonilureas por vía oral (glibenclamida [gliburida], tolbutamida) para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) (DMNID), 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 media de la  $C_{max}$ , AUC y  $t_{1/2}$  de glibenclamida aproximadamente en un 50%, 69% y 121%, respectivamente. Glibenclamida (5 a 20 mg diarios) aumentó la media de la  $C_{max}$  y AUC de fluvastatina en un 44% y 51%, respectivamente. En este estudio no se presentaron modificaciones en los niveles de glucosa, insulina ni péptido C. Sin embargo, los pacientes en tratamiento concomitante con glibenclamida (gliburida) y fluvastatina deben continuar siendo controlados adecuadamente cuando la dosis de fluvastatina aumente a 80 mg al día.

#### *Quelantes de ácidos biliares*

Fluvastatina debe administrarse al menos 4 horas después de una resina (p.ej. colestiramina) para evitar una interacción significativa debida a la unión de la resina al fármaco.

#### *Fluconazol*

La administración de fluvastatina a voluntarios sanos tratados previamente con fluconazol (inhibidor de la CYP 2C9) dio lugar a un aumento de la exposición y de la concentración máxima de fluvastatina en aproximadamente un 84% y un 44%. A pesar de que no hubo evidencia clínica de que el perfil de seguridad de fluvastatina fuera alterado en los pacientes previamente tratados con fluconazol durante 4 días, debe tenerse precaución cuando fluvastatina se administre concomitantemente con fluconazol.

#### *Antagonistas de los receptores $H_2$ de la histamina e inhibidores de la bomba de protones*

La administración concomitante de fluvastatina con cimetidina, ranitidina u omeprazol produce un aumento en la biodisponibilidad de fluvastatina, que, no obstante, no tiene relevancia clínica.

#### *Fenitoína*

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

#### *Agentes cardiovasculares*

No se presentan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando fluvastatina se administra conjuntamente con propranolol, digoxina, losartán, clopidogrel o amlodipino. En base a los datos



farmacocinéticos, no se requiere monitorización ni ajustes de la dosis cuando fluvastatina se administra de forma concomitante con estos agentes.

#### *Itraconazol y eritromicina*

La administración concomitante de fluvastatina con itraconazol y eritromicina, potentes inhibidores del citocromo P450 (CYP) 3A4, tiene efectos mínimos sobre la biodisponibilidad de fluvastatina. Dada la mínima participación de esta enzima en el metabolismo de fluvastatina, cabe esperar que no sea probable que otros inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, ciclosporina) afecten a la biodisponibilidad de fluvastatina.

#### *Ácido fusídico*

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

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

#### *Zumo de pomelo*

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

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

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Digaril Prolib, debe suspenderse el tratamiento.

#### Embarazo

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

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

#### Lactancia

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

Digaril Prolib está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en estudios en animales.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas (Tabla 1) se listan mediante el sistema MedDRA de clasificación de órganos. Dentro de cada clase de órgano, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, empezando por las más frecuentes. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Asimismo, para cada reacción adversa también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente, utilizando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1 Reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy raras	Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria)
	Muy raras	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Cefalea
	Muy raras	Parestesia, disestesia, hipoestesia, también conocidas por estar asociadas con trastornos hiperlipidémicos subyacentes
	No conocida*	Miastenia grave
<b>Trastornos oculares</b>	No conocida*	Miastenia ocular
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy raras	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	No conocida*	Enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia
	Muy raras	Pancreatitis
	No conocida*	Diarrea
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy raras	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy raras	Angioedema, edema facial y otras reacciones cutáneas (p.ej. eczema, dermatitis, exantema bulloso)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Raras	Mialgia, debilidad muscular, miopatía
	Muy raras	Rabdomiólisis, síndrome de tipo lupus, miositis
	No conocida	Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	No conocida*	Disfunción eréctil
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre y aumento de las transaminasas en sangre



- \* En base a la experiencia poscomercialización con fluvastatina mediante notificación espontánea de casos y casos en la bibliografía. Debido a que estas reacciones se notifican de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia con fiabilidad, por lo que ésta se clasifica como ‘no conocida’.

Con algunas estatinas se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/L, el IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Tendinopatía, que a veces puede complicarse por una rotura de tendón.

### Población pediátrica

#### *Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica*

El perfil de seguridad de fluvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, evaluado en 114 pacientes de 9 a 17 años tratados en dos ensayos clínicos abiertos no comparativos, fue similar al observado en adultos. En ambos ensayos clínicos, no se observaron efectos sobre el crecimiento y la maduración sexual. Sin embargo, la capacidad de los ensayos para detectar algún efecto del tratamiento en esta área fue baja.

### Valores de laboratorio

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros agentes hipolipemiantes se han asociado con cambios en los índices bioquímicos de la función hepática. Los análisis agregados de ensayos clínicos controlados confirman elevaciones de los niveles de alanina aminotransferasa o de aspartato aminotransferasa superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en un 0,2% de pacientes con 20 mg/día de cápsulas de fluvastatina, un 1,5% a 1,8% con 40 mg/día de cápsulas de fluvastatina, un 1,9% con 80 mg/día de Digaril Prolib comprimidos de liberación prolongada de fluvastatina y en un 2,7% a 4,9% con 40 mg de cápsulas de fluvastatina dos veces al día. La mayoría de pacientes con estos valores bioquímicos anormales fueron asintomáticos. Un número muy pequeño de pacientes (0,3 a 1,0 %) presentó unas marcadas elevaciones de los niveles de CK superiores a 5 x LSN.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

Hasta la fecha se dispone de poca experiencia con sobredosis de fluvastatina. No se dispone de un tratamiento específico para una sobredosis con Digaril Prolib. En caso de sobredosis, debe administrarse al paciente un tratamiento sintomático y deben instaurarse las medidas de soporte necesarias. Deben monitorizarse las pruebas de la función hepática y los niveles de CK en suero.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A04

Fluvastatina, un agente reductor del colesterol obtenido por síntesis, es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima responsable de la conversión del HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Fluvastatina produce su efecto principal en el hígado y principalmente es un racemato de dos enantiómeros eritro, uno de los cuales presenta la actividad farmacológica. La inhibición de la biosíntesis del colesterol reduce el nivel de colesterol en las células hepáticas, lo que estimula la síntesis de receptores de LDL y de ese modo aumenta la captación de partículas LDL. El resultado final de este mecanismo es una reducción en la concentración plasmática de colesterol.

Digaryl Prolib reduce el total-C, el LDL-C, la Apo B, y los triglicéridos y aumenta el HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia mixta.

En 12 ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo IIa o IIb, se administraron cápsulas de fluvastatina como terapia única a 1.621 pacientes a dosis diarias de 20 mg, 40 mg y 80 mg (40 mg dos veces al día) durante un mínimo de 6 semanas. En un análisis de 24 semanas, dosis diarias de 20 mg, 40 mg y 80 mg dieron lugar a reducciones relacionadas con la dosis del total-C, el LDL-C, la Apo B y los triglicéridos y a aumentos del HDL-C (ver Tabla 2).

Se administraron comprimidos de liberación prolongada de 80 mg fluvastatina a unos 800 pacientes en tres ensayos clínicos pivotaes de 24 semanas de duración con tratamiento activo y se comparó con cápsulas de fluvastatina de 40 mg administradas una o dos veces al día. Los comprimidos de liberación prolongada de fluvastatina, administrados como una dosis diaria única de 80 mg, redujeron de forma significativa el total-C, el LDL-C, los triglicéridos (TG) y la Apo B (ver Tabla 2).

La respuesta terapéutica es satisfactoria en las dos semanas de tratamiento y la respuesta máxima se alcanza en las cuatro semanas. Tras cuatro semanas de tratamiento, la disminución media del LDL-C fue de un 38% y en la semana 24 (*variable principal*) la disminución media del LDL-C fue de un 35%. También se observaron aumentos significativos de HDL-C.

**Tabla 2 Cambio porcentual de la mediana en los parámetros lipídicos desde el valor basal a la semana 24**  
**Ensayos clínicos controlados con placebo (cápsulas de 20 mg y 40 mg de fluvastatina) y ensayos con control activo (comprimidos de liberación prolongada de 80 mg de fluvastatina)**

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

<sup>1</sup> Datos de fluvastatina en cápsulas obtenidos de 12 ensayos clínicos controlados con placebo

<sup>2</sup> Datos de fluvastatina 80 mg comprimidos de liberación prolongada obtenidos de tres ensayos clínicos controlados con placebo de 24 semanas

En el *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study* (LCAS), se evaluó el efecto de fluvastatina en la aterosclerosis coronaria mediante angiografía coronaria cuantitativa en pacientes masculinos y femeninos (de 35 a 75 años) con enfermedad coronaria y niveles basales de LDL-C de 3,0 a 4,9 mmol/l (115 a 190 mg/dl). En este ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, 429 pacientes fueron tratados con 40 mg/día de fluvastatina o con placebo. Las angiografías coronarias cuantitativas se evaluaron a nivel basal y tras 2,5 años de tratamiento y fueron evaluables en 340 de los 429 pacientes. El tratamiento con fluvastatina enlenteció la progresión de las lesiones de la aterosclerosis coronaria en 0,072 mm (intervalo de confianza del 95% para una diferencia en los tratamientos de -0,1222 a -0,022 mm) durante 2,5 años, medido mediante el cambio en el diámetro mínimo del lumen (fluvastatina -0,028 mm vs. placebo -0,100 mm). No se ha demostrado una correlación directa entre los hallazgos angiográficos y el riesgo de eventos cardiovasculares.

En el *Lescol Intervention Prevention Study* (LIPS), se evaluó el efecto de fluvastatina sobre los eventos adversos cardíacos mayores (MACE; i.e. muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria) en pacientes con una enfermedad cardíaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea con éxito. El ensayo incluyó a pacientes masculinos y femeninos (de 18 a 80 años) con niveles basales de total-C que oscilaban de 3,5 a 7,0 mmol/l (135 a 270 mg/dl).

En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración de fluvastatina (n=844) a dosis de 80 mg al día durante 4 años redujo de forma significativa el riesgo del primer MACE en un 22% (p=0,013) en comparación con placebo (n=833). El objetivo primario de MACE ocurrió en el 21,4% de los pacientes tratados con fluvastatina frente al 26,7% de los pacientes tratados con placebo (diferencia en riesgo absoluto: 5,2%; IC del 95%: 1,1 a 9,3). Estos efectos beneficiosos fueron particularmente notables en los pacientes diabéticos y en los pacientes con enfermedad multivaso.

### Población pediátrica

#### *Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica*

La seguridad y eficacia de Digaril (fluvastatina en cápsulas) y de Digaril Prolib (fluvastatina en comprimidos de liberación prolongada) en niños y pacientes adolescentes de 9-16 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos abiertos no controlados de 2 años de duración. 114 pacientes (66 niños y 48 niñas) fueron tratados con fluvastatina administrada como cápsulas (20 mg/día a 40 mg dos veces al día) o Digaril Prolib 80 mg comprimidos de liberación prolongada una vez al día, utilizando un régimen de titulación de dosis en base a la respuesta del LDL-C.

El primer ensayo incluyó 29 niños en edad pre-puberal, de 9-12 años de edad, que para su edad presentaban niveles de LDL-C superiores a los del percentil 90 y un progenitor con hipercolesterolemia primaria y también una historia familiar de enfermedad cardíaca isquémica prematura o de xantoma tendinoso. El valor basal medio de LDL-C fue de 226 mg/dl equivalentes a 5,8 mmol/l (rango: 137-354 mg/dl equivalentes a 3,6-9,2 mmol/l). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con cápsulas de fluvastatina 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-C óptimo de 96,7 a 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l a 3,2 mmol/l).

El segundo ensayo incluyó 85 pacientes masculinos y femeninos, de 10 a 16 años de edad, que presentaban un LDL-C > 190 mg/dl (equivalente a 4,9 mmol/l) o LDL-C > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y uno o más factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria, o LDL-C > 160 mg/dl (equivalente a 4,1 mmol/l) y un defecto demostrado en el receptor LDL. El valor basal medio del LDL-C fue 225 mg/dl equivalente a 5,8 mmol/l (rango: 148-343 mg/dl equivalente a 3,8-8,9 mmol/l). Todos los pacientes empezaron con fluvastatinacápsulas, 20 mg diarios con ajustes de dosis cada 6 semanas a 40 mg diarios y luego a 80 mg diarios (Digaril Prolib 80 mg comprimidos de liberación prolongada) para alcanzar un LDL-C óptimo de < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 pacientes estaban en edad puberal o postpuberal (n=69 se evaluaron para eficacia).

En el primer ensayo (en niños prepuberales), Digaril a dosis diarias de 20 a 80 mg disminuyó los niveles plasmáticos de total-C y LDL-C en un 21% y 27%, respectivamente. La media alcanzada para el LDL-C fue de 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 (en niños y niñas puberales o postpuberales), Digaril, a dosis diarias de 20 a 80 mg, disminuyó los niveles plasmáticos de total-C y LDL-C en un 22% y 28%, respectivamente. La media alcanzada para el LDL-C fue de 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 ensayos (83% en el primero y 89% en el segundo) fueron titulados hasta una dosis máxima diaria de 80 mg. Al finalizar, del 26 al 30% de los pacientes alcanzaron en ambos ensayos un LDL-C óptimo < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Fluvastatina se absorbe de forma rápida y completa (98%) tras la administración por vía oral de una solución a voluntarios en ayunas. Tras la administración oral de Digaril Prolib (fluvastatina en forma de comprimidos de liberación prolongada), y en comparación con las cápsulas, la velocidad de absorción de fluvastatina es casi un 60% más lenta en tanto que el tiempo medio de permanencia de fluvastatina aumenta en aproximadamente unas 4 horas. Después de la ingesta de alimentos, el principio activo se absorbe más lentamente.

### Distribución

Fluvastatina actúa principalmente en el hígado, que es a su vez el órgano principal de su metabolismo. La biodisponibilidad absoluta, determinada a partir de las concentraciones en sangre sistémica, es del 24%. El volumen de distribución aparente ( $V_z/f$ ) del fármaco es 330 litros. Más del 98% del fármaco circulante se une a las proteínas plasmáticas y esta unión no se ve afectada por la concentración de fluvastatina ni por la de warfarina, ácido salicílico o gliburida.

### Metabolismo o Biotransformación

Fluvastatina se metaboliza principalmente en el hígado. Los componentes principales que circulan por la sangre son fluvastatina y el metabolito, farmacológicamente inactivo, ácido N-desisopropil-propiónico. Los metabolitos hidroxilados tienen actividad farmacológica pero no se encuentran en la circulación sistémica. Existen múltiples vías alternativas del citocromo P450 (CYP450) para la biotransformación de fluvastatina y por lo tanto su metabolismo es relativamente insensible a la inhibición de la isoenzima CYP450.

Fluvastatina solamente inhibió el metabolismo de los compuestos metabolizados por la isoenzima CYP2C9. Por ello, a pesar del potencial existente para la interacción competitiva entre fluvastatina y los compuestos que son sustratos de la isoenzima CYP2C9, como diclofenaco, fenitoína, tolbutamida y warfarina, los datos clínicos indican que esta interacción es poco probable.

### Eliminación

Tras la administración de  $^3\text{H}$ -fluvastatina en voluntarios sanos, la radioactividad excretada fue de un 6% en la orina y un 93% en las heces, fluvastatina representó menos del 2% de la radioactividad total excretada. El aclaramiento plasmático (CL/f) de fluvastatina en el hombre se ha calculado en  $1,8 \pm 0,8$  l/min. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario no evidenciaron acumulación de fluvastatina tras la administración de una dosis diaria de 80 mg. Tras la administración oral de 40 mg de fluvastatina, la vida media de eliminación terminal de fluvastatina fue de  $2,3 \pm 0,9$  horas.

### Características en pacientes

Las concentraciones plasmáticas de fluvastatina no variaron en la población general en función de la edad o el sexo. Sin embargo, se observó un aumento de la respuesta al tratamiento en mujeres y pacientes de edad avanzada. Dado que fluvastatina se elimina fundamentalmente por vía biliar y está sujeta a un metabolismo presistémico importante, existe la posibilidad de acumulación del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

No se dispone de datos farmacocinéticos en niños.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios convencionales, incluyendo estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad, toxicidad a dosis repetidas, carcinogénesis y toxicidad sobre la reproducción no indicaron otros riesgos para el paciente que los esperados debido al mecanismo de acción farmacológico. En los estudios de toxicidad se identificaron una variedad de cambios que son comunes de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Basándose en las observaciones clínicas, se recomiendan pruebas de la función hepática (ver sección 4.4). Otro tipo de toxicidad observada en animales tampoco fue relevante para la administración en humanos o se produjo con niveles de exposición que excedían suficientemente a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia en el uso clínico. A pesar de las consideraciones teóricas respecto a la función del colesterol en el desarrollo del embrión, los estudios en animales no sugirieron potencial embriotóxico y teratogénico de fluvastatina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidrogenocarbonato de potasio, povidona, estearato de magnesio, amarillo óxido de hierro (E172), dióxido de titanio (E171) y macrogol 8000.

### **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. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

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

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE):

Envases que contienen: 28, 30, 50, 98 y 100 (2x50 o 1x100) comprimidos de liberación prolongada

Envases clínicos que contienen: 300 (15x20) y 600 (30x20) comprimidos de liberación prolongada

Blísteres Alu/Alu (con 7 o 14 comprimidos de liberación prolongada):

Envases que contienen: 7, 14, 28 (4x7 o 2x14), 28 (en un blíster perforado de dosis unitaria), 30, 42, 49 (7x7), 56 (8x7), 70, 84, 90 y 98 (14x7 o 7x14) comprimidos de liberación prolongada

Envases clínicos que contienen: 28, 56, 98 y 490 comprimidos de liberación prolongada (en dosis unitarias)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ETHYX PHARMACEUTICALS

19 rue Duquesne

69006 Lyon - Francia

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

64.692

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

Fecha de la primera autorización: 23 abril 2002

Fecha de la última renovación: 29 diciembre 2008

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

04/2023