

# INFORME DE EVALUACIÓN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	<b>FLUVASTATINA SÓDICA DE LIBERACIÓN RETARDADA</b>
Nombre Comercial y presentaciones:	LESCOL PROLIB® (Laboratorio Novartis) LYMETEL PROLIB® (Laboratorio Andromaco) DIGARIL PROLIB® (Laboratorio Solvay Pharma) VADITON PROLIB® (Laboratorio Madaus) 80 mg 28 comprimidos de liberación retardada (37,86 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Hidrógeno carbonato de potasio
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Noviembre 2003
Fecha de comercialización:	Marzo 2002
Procedimiento de autorización	Nacional

### INDICACIONES APROBADAS (1)

**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 cardiacos adversos mayores** (muerte cardiaca, infarto de miocardio sin muerte y revascularización coronaria) en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria tras una intervención coronaria percutánea.

### CONTRAINDICACIONES (1)

- Hipersensibilidad conocida a la fluvastatina o a cualquiera de sus componentes.
- Enfermedad hepática activa o elevación injustificada y persistente de los niveles de transaminasas; colestasis.
- Trastornos miopáticos.
- Embarazo y lactancia.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

La fluvastatina es un inhibidor competitivo de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, implicada en la biosíntesis endógena del colesterol.

### FARMACOCINÉTICA (1)

Tras la administración oral de fluvastatina de liberación retardada (FLR) 80 mg, la velocidad de absorción es casi un 60% menor que con fluvastatina 20 y 40 mg, mientras que el tiempo de permanencia del medicamento aumenta aproximadamente unas 4 horas.

Fluvastatina se une a proteínas plasmáticas en un 98%. Se metaboliza principalmente en el hígado. Se excreta en heces (93%) y en orina (6%). Presenta una semivida de eliminación de 2,3 horas.

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosis de FLR es de 80 mg una vez al día por la noche. El comprimido debe tomarse entero durante la cena y con un poco de agua.

La dosis recomendada de fluvastatina es de 20-80 mg una vez al día. Se aconseja iniciar el tratamiento con 20 mg/día, que podrá incrementarse hasta 40 mg/día. Cuando los niveles de colesterol sean muy altos podrá incrementarse hasta 80 mg/día.

En los pacientes con enfermedad cardiaca coronaria después de intervención coronaria, 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.

## **EFICACIA CLÍNICA (ver Anexo 1) (2,3)**

La variable principal de los ensayos clínicos es el % de reducción de los niveles de LDL-colesterol basal. En el único ensayo clínico controlado publicado, con 695 pacientes (en el que se excluyeron a los pacientes diabéticos), no se han observado diferencias significativas entre 80 mg/día de fluvastatina de liberación retardada (FLR) o inmediata (FLI) fraccionada en dos dosis (FLR=-33,7% vs FLI 80=-33,3%). Sí que se observan diferencias cuando se comparan 80 mg/día de FLR con 40 mg/día de FLI (FLR=-33,7% vs FLI 40=-24,6%,  $p<0,01$ ). No se han observado diferencias en los niveles de colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, en el ratio LDL/HDL ni en los niveles de apolipoproteína B, cuando se comparan dosis de 80 mg de las dos formulaciones (2).

Un metanálisis que incluye el estudio anterior junto con otros dos estudios no publicados obtiene resultados similares: el % de reducción de los niveles de LDL-colesterol basal observado fue de: FLI 40 mg=-24,4%, FLI 80 mg=-33,9% y FLR 80 mg=-33,7%; diferencias significativas entre FLR y FLI 40 mg (3).

No existen ensayos comparativos de FLR con otras estatinas.

## **SEGURIDAD (1,3)**

### **Reacciones adversas.**

Presenta las reacciones adversas ya descritas para FLI. En un metanálisis (3) no se han observado diferencias significativas entre ambas formulaciones excepto el aumento de los niveles de transaminasas (FLR=1,9% vs FLI=4,9%;  $p<0,05$ ).

- Reacciones adversas frecuentes (1-10%): dispepsia, dolor abdominal, náuseas, cefalea, insomnio.
- Reacciones adversas raras (0,1-0,01%): erupción cutánea, urticaria, mialgia, sensibilidad y debilidad muscular, miopatía.
- Reacciones adversas muy raras (<0,01%): hepatitis, parestesia, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, edema facial, angioedema, trombocitopenia, vasculitis, reacciones de tipo lupus eritematoso, miositis y rabdomiolisis.
- Valores de laboratorio: aumento de los niveles de transaminasas y en algunos pacientes (0,3-1%), elevaciones marcadas de la creatinquinasa (CK) (niveles 5 veces el límite superior normal).

### **Advertencias y precauciones.**

- Función hepática: realizar determinaciones de los niveles de transaminasas antes y periódicamente durante el tratamiento. Interrumpir el tratamiento en pacientes en los que el valor supere en tres veces el límite superior normal.
- Función musculoesquelética: considerar posibilidad de miopatía en personas con síntomas de la misma y/o elevación marcada de la CK. Antes de iniciar el tratamiento, determinación de la CK en pacientes predisponentes a la aparición de rabdomiolisis.

### **Utilización en situaciones especiales.**

- 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 está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin causa aparente de las transaminasas séricas.
- NIÑOS Y ADOLESCENTES HASTA 18 AÑOS: no está recomendado el uso de FLR 80 mg por carecer de suficientes datos en este grupo de edad.
- PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA: 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.

### **Interacciones**

- Resinas de intercambio iónico: espaciar al menos 4 horas la administración de ambos fármacos para evitar la interacción.
- Rifampicina: reduce los niveles plasmáticos de fluvastatina en un 50%.
- Fibratos y ácido nicotínico: precaución al administrar conjuntamente con fluvastatina porque aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.
- Warfarina: excepcionalmente se han descrito hemorragia y aumento del tiempo de protrombina. Control del tiempo de protrombina.

## COSTE

	Dosis diaria habitual (mg)**	Coste diario (€)
Lovastatina*	40	0,76
Pravastatina	40	2,18
Simvastatina	20	0,52
Fluvastatina Prolib (FLR)	80	1,35
Fluvastatina 40 mg (FLI)	80	1,72

\*Según precios de referencia de los conjuntos homogéneos.

\*\*Dosis calculada, según equivalencias de dosis.

## CONCLUSIÓN.

Fluvastatina de liberación retardada (FLR) es una nueva forma farmacéutica de la fluvastatina comercializada para obtener reducciones elevadas de los niveles de colesterol.

En el único ensayo clínico comparativo publicado en el que se estudió la administración de FLR 80 mg/día versus fluvastatina de liberación inmediata (FLI) 40 mg/12 horas, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de los niveles de colesterol ni en cuanto a los efectos adversos.

Por otra parte, existen otras estatinas que con una única administración diaria obtienen reducciones de los niveles de colesterol similares o superiores a la FLR, y frente a las que no existen ensayos comparativos.

**FLR es una nueva forma farmacéutica de fluvastatina que no aporta mejoras en cuanto a la eficacia, seguridad ni comodidad en la pauta de administración, siendo además más cara que otras estatinas más experimentadas.**

**FRASE RESUMEN: “CONTINUAR UTILIZANDO OTRAS ESTATINAS MÁX EXPERIMENTADAS PORQUE FLR NO APORTA MEJORAS EN TÉRMINOS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN”**

**CALIFICACIÓN: "NO APORTA NADA NUEVO"**

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica LESCOL PROLIB® (Laboratorio Novartis farmacéutica S.A.).
2. Olsson AG, Pauciullo P, Soska V, Luley C, Pieters RE, Broda G et al. Comparison of the efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of primary hypercholesterolemia: a randomized trial. Clin Ther 2001;23:45-61.
3. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: A pooled analysis. Clin Ther 2001;23:177-192.

## ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	OBJETIVO Y DISEÑO	TRATAMIENTOS	DURACIÓN TRATAMIENTO	POBLACIÓN (n TOTAL)	RESULTADOS DE EFICACIA (VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS)	RESULTADOS DE SEGURIDAD	COMENTARIOS
Olsson, 2001	ECC	-FLI 40 mg/12 h (FLI 80) -FLI 40mg/dia (FLI 40) -FLR 80 mg/dia (FLR 80)	24 semanas	695 pacientes aleatorizados	% de reducción de niveles de LDL-colesterol basal FLI 40 = -24,4 %** FLI 80 = -33,9 % FLR = -33,7 %	Diferencias NS	
Ballantyne, 2001	Meta-analisis de EEC	-FLI 40 mg/12 h (FLI 80) -FLI 40mg/dia (FLI 40) -FLR 80 mg/dia (FLR 80)	24 semanas	1.674 hipercolesterolemia primaria	% de reducción de niveles LDL-colesterol basal FLI 40 = -24,6 %* FLI 80 = -33,3 % FLR = -33,7 %	Diferencias NS a excepción del aumento de transaminasas FLR = 1,9 % vs FLI 80 = 4,9 % (p < 0,05)	Metaanálisis de dos estudios no publicados y el de Olsson et al

ECC = ensayo clínico controlado. A = aleatorizado. DC = doble ciego

LI = liberación inmediata. LR = liberación retardada.

\*p < 0,01 cuando se comparan FLR y FLI .40

\*\* p < 0,01, cuando se comparan FLR y FLI 40.

NS = no significativas

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.