

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Mylan 20 mg comprimidos recubiertos con películaEFG

Simvastatina Mylan 40 mg comprimidos recubiertos con películaEFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Simvastatina Mylan 10 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 10 mg de simvastatina.

Excipientes con efecto conocido: almidón de maíz pregelatinizado 15 mg, lactosa anhidra 61,45 mg.

#### **Simvastatina Mylan 20 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 20 mg de simvastatina.

Excipientes con efecto conocido: almidón de maíz pregelatinizado 30 mg, lactosa anhidra 122,9 mg.

#### **Simvastatina Mylan 40 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 40 mg de simvastatina.

Excipientes con efecto conocido: almidón de maíz pregelatinizado 60 mg, lactosa anhidra 245,8 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con películade Simvastatina Mylan 10 mg son de color blanco.

Los comprimidos recubiertos con películade Simvastatina Mylan 20 mg son de color blanco.

Los comprimidos recubiertos con películade Simvastatina Mylan 40 mg son de color blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

##### Prevención cardiovascular

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día de simvastatina, administrada oralmente en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg solo se

recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### Hipercolesterolemia

El paciente debe seguir una dieta reductora del colesterol estándar, y con la que debería continuar durante el tratamiento con Simvastatina Mylan. La dosis habitual de inicio es de 10 - 20 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45%) pueden empezar con 20 - 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

#### Hipercolesterolemia familiar homocigota

En base a los resultados del estudio clínico controlado, la dosis de inicio recomendada es 40 mg/día de Simvastatina Mylan por la noche. Simvastatina Mylan debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej., aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 40mg/día (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

#### Prevención cardiovascular

La dosis habitual de simvastatina es 20 a 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía coronaria (CC, con o sin hiperlipidemia). El tratamiento farmacológico debe iniciarse simultáneamente con la dieta y el ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

#### Tratamiento concomitante

Simvastatina es eficaz solo o en combinación con secuestrantes de ácidos biliares. La dosis debe administrarse >2 horas antes o >4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que toman simvastatina concomitantemente con fibratos, distintos de gemfibrozilo (ver sección 4.3) o fenofibrato, la dosis de simvastatina no debe exceder de 10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona, amlodipino, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Pacientes con insuficiencia renal

No debe ser necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), debe considerarse cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, deben administrarse con precaución.

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

#### Población pediátrica

La dosis habitual de inicio recomendada para niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y mayores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica es de 10 mg diarios, por la tarde. Antes de iniciar el tratamiento con simvastatina, los niños y adolescentes deberán someterse a una dieta estándar específica para reducir el colesterol; esta dieta deberá continuarse a lo largo del tratamiento con simvastatina.

El rango de dosis recomendado es de 10-40 mg/día, siendo 40 mg/día la dosis máxima recomendada. Las dosis deben individualizarse y ajustarse para obtener los valores óptimos según las recomendaciones

pediátricas de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1). Los ajustes de dosis se harán al menos en intervalos de 4 semanas o superiores.

Se dispone de información limitada sobre el uso de simvastatina en niños prepuberales.

#### Forma de administración

Simvastatina Mylan es para administración oral. Simvastatina Mylan puede administrarse como una dosis única por la noche.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
  - Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
  - Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
  - Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazadona y medicamentos que contienen cobicistat) (ver la secciones 4.2, 4.4 y 4.5).
  - Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5).
- En pacientes con HFHo, administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 40mg de simvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

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

#### Miopatía/Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares con valores de la creatina cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de por lo menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03 %, 0,08% y del 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un estudio clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente un 1%, comparada con 0,02% en los pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada uno de los siguientes años de tratamiento fue de aproximadamente de 0,1% (ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman simvastatina 80 mg, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina solo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los posibles riesgos. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina que necesitan tratamiento con un medicamento con el que interaccione, debe utilizarse una dosis menor de simvastatina o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas (ver más abajo, *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos* y las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

En un ensayo clínico realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,05% para los pacientes no chinos (n = 7.367) en comparación con 0,24% para los pacientes chinos (n = 5.468). A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, se debe tener precaución cuando se prescriba simvastatina a los pacientes asiáticos y se debe emplear la menor dosis necesaria.

#### *Disminución de la función de proteínas transportadoras*

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La disminución de la actividad puede originarse por la inhibición producida por la interacción con medicamentos (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo de miopatía del 15% en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es del 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT) (ver sección 5.2). Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina en pacientes individuales y evitar dosis altas en los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía aún pueda producirse.

#### *Determinación de la creatina cinasa*

La creatina cinasa (CK) no debe ser determinada después de ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa aceptable de incremento de CK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas (>5 el LSN), se deben volver a determinar las concentraciones en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

#### *Antes del tratamiento*

Todos los pacientes que empiezan el tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables.

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad  $\geq 65$  años)
- Mujeres
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo de tratamiento en relación con un posible beneficio, y se recomienda vigilancia clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, solo debe iniciarse el tratamiento con un miembro diferente de la clase con precaución. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas (>5 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

#### *Mientras dure el tratamiento*

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con una estatina, deben determinarse sus concentraciones de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevadas ( $>5$  x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son de  $<5$  x LSN, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante 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 quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con las estatinas (ver sección 4.8).

Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

Se ha observado una mayor incidencia de miopatía en pacientes tratados con la dosis de 80 mg. Se recomiendan determinaciones periódicas de CK, ya que pueden resultar útiles para identificar casos de miopatía subclínicos. Sin embargo, no hay garantía de que dicha monitorización prevenga la miopatía.

El tratamiento con simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

*Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos (ver también la sección 4.5)*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., nelfinavir), nefazodona), así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. Está contraindicado el uso concomitante de estos medicamentos (ver sección 4.3).

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem con ciertas dosis de simvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5). El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede verse aumentado por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas (ver sección 4.5). Para pacientes con HFHo, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida con simvastatina.

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, ciclosporina, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con gemfibrozilo (ver sección 4.3). Debido al elevado riesgo de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 10mg al día en pacientes que tomen simvastatina con otros fibratos, excepto fenofibrato (ver secciones 4.2 y 4.5). Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. 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 rabdomiólisis (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 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 simvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis superiores a 40mg al día con lomitapida (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre el CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra simvastatina con un inhibidor moderado de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. En el caso de ciertos inhibidores moderados de la CYP3A4, p. ej. diltiazem, se recomienda una dosis máxima de simvastatina de 20mg (ver sección 4.2).

Simvastatina es un sustrato de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés), que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej. elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir (ver sección 4.5).

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día), los cuales pueden causar miopatía cuando se administran solos.

En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día). Por lo tanto, los médicos que consideren el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día) o productos que contienen niacina, deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y vigilar con atención a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales de terapia y cuando la dosis de cualquiera de los medicamentos aumente.

Además, en este ensayo clínico, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg fue aproximadamente 0,24% en comparación con 1,24% para pacientes chinos que recibían simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg administrada conjuntamente con ácido nicotínico/laropiprant 2000 mg/40 mg de liberación modificada. A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en pacientes no chinos, no está recomendada la administración conjunta de simvastatina con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día) en pacientes asiáticos.

Acipimox estructuralmente está relacionado con la niacina. Aunque no se ha estudiado acipimox, el riesgo de efectos tóxicos relacionados con el músculo puede ser similar a la niacina.

### Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ( $a > 3$  x LSN) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas normalmente descendían lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cuando esté clínicamente indicado. A los pacientes a los que se les ajusta la dosis a 80 mg, se les debe realizar una prueba adicional antes del ajuste de dosis, 3 meses después del ajuste a la dosis de 80 mg y después periódicamente (p. ej., semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas, y en estos pacientes, deben repetirse las determinaciones rápidamente, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta 3 x LSN. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT y de la CK puede indicar miopatía (ver más arriba *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes en tratamiento con estatinas, incluyendo simvastatina. Si se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con simvastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con simvastatina.

Este fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas ( $< 3$  x LSN) de las transaminasas séricas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no se acompañaron de otros síntomas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC  $> 30$  Kg/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.

### Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración (ver sección 4.8). Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina.

#### Población pediátrica

La eficacia y seguridad de simvastatina han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado realizado en varones adolescentes en estadio II de Tanner y superiores y en adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con simvastatina fue, en general, similar al de los pacientes tratados con placebo. **No se evaluaron dosis superiores a 40 mg en esta población.** En este ensayo controlado, que proporciona una información limitada, no se observaron alteraciones del crecimiento o de la maduración sexual en los adolescentes ni tampoco en la duración del ciclo menstrual en las adolescentes femeninas (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1). Deberá aconsejarse a las adolescentes del sexo femenino que, durante el tratamiento con simvastatina, utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver secciones 4.3 y 4.6). No se dispone de información sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con simvastatina por períodos superiores a 48 semanas en pacientes menores de 18 años. En consecuencia, se desconoce si el tratamiento a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales y sobre la maduración sexual. No se dispone de información sobre el uso de simvastatina en niños menores de 10 años. Tampoco se ha estudiado su uso en niños prepuberales ni en niñas antes de la menarquia.

#### Excipiente

Simvastatina Mylan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

*Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos*

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (ver más adelante *Interacciones farmacocinéticas* y las secciones 4.2 y 4.4). Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos. Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina modificadoras de lípidos ( $\geq 1$ g/día) (ver sección 4.4).

#### Interacciones farmacocinéticas

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interaccionan (se proporcionan más detalles en el texto; ver también secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
----------------------------	---------------------------------



<i>Inhibidores potentes de CYP3A4, p.ej.:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con simvastatina
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No exceder de 10 mg de simvastatina al día
Niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$ g/día)	No recomendado con simvastatina para pacientes asiáticos.
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 20 mg simvastatina al día
Ácido fusídico	Los pacientes deben estar estrechamente monitorizados. Considerar la suspensión temporal de simvastatina. No se recomienda con simvastatina.
Lomitapida	Para pacientes con HFHo, no exceder de 40 mg de simvastatina al día.
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma simvastatina

#### Efectos de otros medicamentos sobre simvastatina

##### *Interacciones que afectan a inhibidores de la CYP3A4*

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

Está contraindicada la combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol (ver sección 4.3). Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.4).

##### *Fluconazol*

Se ha notificado raros casos de rhabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol (ver sección 4.4).

### *Ciclosporina*

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis más altas de simvastatina (ver las secciones 4.2 y 4.4). Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento en el de la simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

### *Danazol*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol simvastatina, por tanto, está contraindicado el uso con danazol (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Gemfibrozilo*

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación y/o de la OATP1B1 (ver secciones 4.3 y 4.4). Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

### *Amiodarona*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con dosis altas de simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio clínico, se comunicó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar de 20mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona, a menos que los beneficios compensen el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

### *Antagonistas del calcio*

- *Verapamilo*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con simvastatina 40 mg u 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo provocó un aumento de 2,3 veces de la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con verapamilo, a menos que los beneficios clínicos compensen el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

- *Diltiazem*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causa un aumento de 2,7 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición del CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg diarios en pacientes que reciben tratamiento concomitante con diltiazem, a menos que los beneficios clínicos compensen el aumento de riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

- *Amlodipino*

Los pacientes en tratamiento con amlodipino, tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg, tienen un riesgo mayor de miopatía. El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no se vio aumentado por el tratamiento concomitantemente con amlodipino. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino causó un aumento de 1,6 veces en la exposición de simvastatina ácida. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg diarios en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amlodipino, a menos que los beneficios clínicos compensen el aumento de riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

### *Lomitapida:*

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, en pacientes con HFHo, la dosis de simvastatina no debe superar los 40mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

#### *Inhibidores moderados de CYP3A4*

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre el CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía (ver sección 4.4).

#### *Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1*

La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)*

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Niacina (ácido nicotínico)*

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de una sola dosis de ácido nicotínico de liberación prolongada de 2 g con 20 mg de simvastatina provocó un modesto aumento en el AUC de simvastatina y simvastatina ácida y en la  $C_{max}$  de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida.

#### *Ácido fusídico*

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis 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 rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Simvastatina Mylan se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

#### *Zumo de pomelo*

El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

#### *Colchicina*

En pacientes con insuficiencia renal ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

#### *Rifampicina*

Dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuyó en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

#### *Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos*

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que simvastatina afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

### *Anticoagulantes orales*

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20 - 40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambiase o discontinuara, el mismo procedimiento debe ser repetido. El tratamiento con simvastatina no ha sido asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

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

### Embarazo

Simvastatina Mylan está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a Simvastatina Mylan o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman Simvastatina Mylan u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con Simvastatina Mylan puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Simvastatina Mylan no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Simvastatina Mylan debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver secciones 4.3 y 5.3).

### Lactancia

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman Simvastatina Mylan no deben criar al pecho a sus hijos (ver sección 4.3).

### Fertilidad

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

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

La influencia de Simvastatina Mylan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han comunicado durante ensayos clínicos y/o después de la comercialización, son clasificadas en base a una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo, incluyendo el HPS y el 4S con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente (ver sección 5.1). Para el HPS, solo se registraron acontecimientos adversos graves, como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. Para el 4S, se registraron todos los acontecimientos adversos indicados más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina fueron menores o similares a los de placebo en estos estudios, y hubo acontecimientos de informes espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como "raros".

En el HPS (ver sección 5.1) se incluyeron 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con simvastatina 40 mg y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del estudio. Los índices de discontinuación debido a efectos adversos fueron comparables (4,8% en pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con 5,1% de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue <0,1% en pacientes tratados con simvastatina 40 mg. Las elevadas transaminasas (>3 x LSN confirmado al repetir la prueba) fueron de 0,21% (n = 21) para los pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con el 0,09% (n= 9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes ( $\geq 1/100$ , <1/10), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , <1/100), Raras ( $\geq 1/10.000$ , <1/1000), Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos oculares:

*Raras:* visión borrosa, alteración visual

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

*Raras:* anemia

##### Trastornos del sistema inmunológico

*Muy raras:* reacción anafiláctica

##### Trastornos psiquiátricos:

*Muy raras:* insomnio

*Frecuencia no conocida:* depresión

##### Trastornos del sistema nervioso:

*Raras:* cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica

*Muy raras:* pérdida de memoria

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

*Frecuencia no conocida:* enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)

##### Trastornos gastrointestinales:

*Raras:* estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis

##### Trastornos hepato biliares:

*Raras:* hepatitis/ictericia

*Muy raras:* insuficiencia hepática mortal y no mortal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

*Raras:* erupción cutánea, prurito, alopecia

*Muy raras:* erupciones liquenoides medicamentosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

*Raras:* miopatía\* (incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4), mialgia, calambres musculares

*Muy raras:* rotura muscular

*Frecuencia no conocida:* tendinopatía, a veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmunomediada (MNIM)\*\*

\*\* Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores (ver sección 4.4).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

*Muy rara:* ginecomastia

*Frecuencia no conocida:* disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

*Raras:* astenia

En raras ocasiones, se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome pseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Exploraciones complementarias:

*Raras:* aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y-glutamyl transpeptidasa) (ver sección 4.4 *Efectos hepáticos*), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK (ver sección 4.4).

Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas.
- Disfunción sexual.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de los 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).

Población pediátrica

En un ensayo clínico de 48 semanas de duración, realizado en niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia), de edades comprendidas entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n= 175), se observó de forma general que el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina resultó ser similar al del grupo placebo. Se desconoce, sin embargo, si el tratamiento con simvastatina a

largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales o sobre la maduración sexual. En la actualidad, no se dispone de datos suficientes de seguridad correspondientes a tratamientos superiores a 1 año (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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 han registrado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, deben adoptarse medidas sintomáticas y de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la HMG-CoA reductasa  
Código ATC: C 10A A01

#### Mecanismo de acción

Después de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de las proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de disminución de LDL de simvastatina puede implicar la reducción de la concentración de colesterol-VLDL (C-VLDL) y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y C-LDL y C-HDL se reducen.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria existente*

En el Heart Protection Study (HPS), los efectos del tratamiento con simvastatina fueron evaluados en 20.536 pacientes (edad entre 40 - 80 años), con o sin hiperlipidemia, y con cardiopatía coronaria, otras enfermedades arteriales oclusivas o diabetes mellitus. En este estudio, 10.269 pacientes fueron tratados con simvastatina 40 mg/día y 10.267 pacientes fueron tratados con placebo durante un periodo medio de 5 años. Al principio, 6.793 pacientes (33%) tenían niveles de C-LDL por debajo de 116 mg/dl; 5.063 pacientes (25%) tenían niveles entre 116 mg/dl y 135 mg/dl y 8.680 pacientes (42%) tenían niveles superiores a 135 mg/dl.

El tratamiento con simvastatina 40 mg/día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9%] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7%] en pacientes tratados con placebo;  $p = 0,0003$ ), debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18% (587 [5,7%] frente a 707 [6,9%];  $p = 0,0005$ ; reducción del riesgo absoluto del 1,2%). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó un significado estadístico. Simvastatina también disminuyó el riesgo de acontecimientos coronarios importantes (un criterio de valoración combinado que incluye infarto de miocardio no mortal o muerte por CC) en un 27% ( $P < 0,0001$ ). Simvastatina redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de

derivación de las arterias coronarias o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30% ( $p < 0,0001$ ) y un 16% ( $p < 0,006$ ), respectivamente. Simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% ( $p < 0,0001$ ), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30% ( $p < 0,0001$ ). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores o úlceras en las piernas en un 21% ( $p = 0,0293$ ). Las reducciones proporcionales en el índice de acontecimientos fueron similares en cada subgrupo de pacientes estudiados, incluyendo aquellos sin enfermedad coronaria pero que tenían enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, hombres y mujeres, aquellos con edad inferior o superior a 70 años al entrar en el estudio, presencia o ausencia de hipertensión y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/l en la inclusión.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), se valoró el efecto del tratamiento con simvastatina sobre la mortalidad total en 4.444 pacientes con CC y un nivel basal de colesterol total de 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) previo fueron tratados con dieta, cuidados habituales y con 20 - 40 mg/día de simvastatina ( $n = 2.221$ ) o placebo ( $n = 2.223$ ) durante una duración media de 5,4 años. Simvastatina redujo el riesgo de muerte en un 30% (reducción del riesgo absoluto del 3,3%). El riesgo de muerte por CC se redujo en un 42% (reducción del riesgo absoluto del 3,5%). Simvastatina también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por CC más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34%. Además, simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares mortales y no mortales (accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios) en un 28%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular.

El estudio Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80mg frente a 20mg (seguimiento medio de 6,7 años) sobre los acontecimientos vasculares importantes (definidos como cardiopatía coronaria mortal, infarto de miocardio no mortal, procedimiento de revascularización coronario, accidente cerebrovascular mortal o no mortal o procedimiento de revascularización periférico) en 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. No hubo diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos vasculares importantes entre los 2 grupos; simvastatina 20mg ( $n = 1.553$ ; 25,7 %) frente a simvastatina 80 mg ( $n = 1.477$ ; 24,5%); RR 0,94, IC del 95%: 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta en el C-LDL entre los dos grupos durante el transcurso del estudio fue  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento excepto la incidencia de miopatía que fue aproximadamente del 1,0% en los pacientes tratados con simvastatina 80 mg, comparada con 0,02% en los pacientes tratados con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue aproximadamente de 0,1%.

#### Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

En estudios que comparan la eficacia y la seguridad de simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia, las reducciones medias de C-LDL fueron del 30, 38, 41 y 47%, respectivamente. En estudios de pacientes con hiperlipidemia combinada (mixta) de simvastatina 40 mg y 80 mg, las reducciones medias en los triglicéridos fueron del 28 y 33% (placebo: 2%) respectivamente, y los aumentos medios de C-HDL fueron del 13 y 16% (placebo: 3%), respectivamente.

#### Población pediátrica

En un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo, 175 pacientes de 10 a 17 años de edad (edad media de 14,1 años) (99 varones en estadio II de Tanner y mayores y 76 adolescentes de sexo femenino al menos un año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron aleatorizados a tratamiento con simvastatina o placebo durante 24 semanas (estudio principal). La inclusión en el estudio requería un nivel de colesterol LDL basal entre 160 y 400 mg/dl y al menos que uno de los progenitores presentase un nivel de colesterol LDL superior a 189 mg/dl. La dosis de simvastatina (administrada una vez al día por la tarde) fue 10 mg durante las primeras 8 semanas, 20 mg durante las



segundas 8 semanas y 40 mg posteriormente. En un estudio de extensión de 24 semanas, se reclutaron 144 pacientes para continuar el tratamiento con 40 mg de simvastatina o con placebo.

Simvastatina redujo de forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol LDL, triglicéridos y Apo B. Los resultados del estudio de extensión a 48 semanas fueron comparables a los observados en el estudio principal. Tras 24 semanas de tratamiento, el valor medio de colesterol LDL alcanzado fue 124,9 mg/dl (rango: 64,0-289,0 mg/dl) en el grupo de Simvastatina 40 mg comparado con 207,8 mg/dl (rango: 128,0-334,0 mg/dl) en el grupo placebo.

Tras 24 semanas de tratamiento (con incrementos de dosis de 10, 20 y hasta 40 mg al día en intervalos de 8 semanas) Simvastatina redujo el valor medio de colesterol-LDL en un 36,8% (en el grupo placebo se produjo un incremento de un 1,1% respecto al basal), la Apo B se redujo en un 32,4% (en placebo: 0,5%), la mediana de triglicéridos se redujo en un 7,9% (placebo: 3,2%) y el valor medio de colesterol-HDL aumentó en un 8,3% (placebo: 3,6%). Se desconoce el beneficio a largo plazo del tratamiento con Simvastatina sobre los eventos cardiovasculares en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

La eficacia y seguridad de simvastatina a dosis superiores a 40 mg no se ha estudiado en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Tampoco se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con simvastatina en la infancia para reducir la morbi-mortalidad en la edad adulta.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

La farmacocinética de simvastatina se ha evaluado en adultos. No existen datos de farmacocinética en niños y adolescentes.

### Absorción

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1 - 2 horas después de la administración de simvastatina. El consumo concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

### Distribución

La unión a proteínas de simvastatina y su metabolito activo es >95%.

### Eliminación

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5). Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13% de la radioactividad se excretó en la orina y el 60% en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de medicamento absorbido excretado en la bilis, así como medicamento no absorbido. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de solo un 0,3% de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

La simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

#### Poblaciones especiales

##### *Polimorfismo del gen SLCO1B1*

Los portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO1B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición medida (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia de 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rhabdomiólisis (ver sección 4.4).

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

Según los estudios convencionales de farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, simvastatina no produjo malformaciones fetales, y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Butilhidroxianisol (E320)  
Ácido ascórbico (E300)  
Ácido cítrico (E330)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Lactosa anhidra  
Crospovidona  
Estearato de magnesio (E470B)  
Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetato de glicerol.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Simvastatina Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:Envase con 28 o500 (EC)  
comprimidos en blísteresde PVC/PVDC/Aluminio  
Simvastatina Mylan 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:Envase con 28 o500 (EC)  
comprimidos en blísteresde PVC/PVDC/Aluminio  
Simvastatina Mylan 40 mg comprimidos recubiertos con películaEFG:Envase con 28 o500 (EC)  
comprimidos en blísteresde PVC/PVDC/Aluminio

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

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**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

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

Simvastatina Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película: 64180  
Simvastatina Mylan 20 mg comprimidos recubiertos con película: 64181  
Simvastatina Mylan 40 mg comprimidos recubiertos con película: 64182

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

Fecha de la primera autorización: 17/agosto/2001  
Fecha de la última renovación: 17/agosto/2006

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

02/2020