FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Benel 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de simvastatina. Excipientes: 60,46 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

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 homozigota 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 (véase la sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día, administrado 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.

Hipercolesterolemia
El paciente debe seguir una dieta reductora del colesterol estándar, y con la que debería continuar durante el tratamiento con Simvastatina Benel. 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 recomendada es 40 mg/día deSimvastatina Benel por la noche u 80 mg/día dividido en 3 dosis de 20 mg, 20 mg, y una dosis de 40 mg por la noche.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Simvastatina Benel debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej., aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

Prevención cardiovascular
La dosis habitual de Simvastatina Benel 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 Benel 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 ciclosporina, gemfibrozilo, otros fibratos (excepto fenofibrato) o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con Simvastatina Benel, la dosis de Simvastatina Benel no debe exceder de 10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona o verapamilo concomitantemente con Simvastatina Benel, la dosis de Simvastatina Benel no debe exceder de 20 mg/día. (Véanse las secciones 4.4 y 4.5)

Posología en la 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.

Uso en pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis.

Uso en niños y adolescentes
No se han establecido la eficacia y la seguridad del uso en niños. Por tanto, no se recomienda el uso pediátrico de Simvastatina Benel.

4.3. Contraindicaciones

• Hipersensibilidad a simvastatina 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 (véase la sección 4.6)
• Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazadona) (véase la sección 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 creatinina 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. La incidencia en los ensayos clínicos, en los que los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunas especialidades farmacéuticas que interaccionan, ha sido aproximadamente de 0,03 % con 20 mg, 0,08 % con 40 mg y 0,4 % con 80 mg.

Enfermedad pulmonar intersticial:
Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluís disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, perdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

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/m2, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Disminución de la función de proteínas transportadoras
La disminución de la actividad de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) hepáticas puede aumentar la exposición sistémica a simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Esta reducción de la función hepática puede ocurrir como resultado de la inhibición por medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo SLCO1B1 alelo c.521T >C

Los pacientes portadores del alelo c.521T >C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor disposición sistémica a simvastatina y un riesgo incrementado de miopía. El riesgo de dosis altas (80 mg) de simvastatina relacionados con miopatía es de aproximadamente 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo homocigoto C (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo del 15 % de miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigotos (TC) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es de 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (ver sección 5.2). Si se encuentra disponible, se debe considerar realizar un genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del riesgo-beneficio antes de prescribir 80 mg de simvastatina y evitar dosis altas para los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía puede ocurrir.

Determinación de la creatinina cinasa
La creatinina 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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:

• Pacientes de edad avanzada (edad > 70 años)
• 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, sólo 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.

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.

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 (véase 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, ketaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, nefazodona), así como con gemfibrozilo y ciclosporina (véase la sección 4.2).

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de otros fibratos, dosis hipolipemiantes (≥ 1g/día) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina (véanse las secciones 4.2 y 4.5). También hay un ligero aumento del riesgo cuando diltiazem se usa con simvastatina 80 mg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketaconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado (véanse las secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento. Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véanse las secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina, gemfibrozilo, o dosis hipolipemiantes (> 1 g/día) de niacina. Debe evitarse el uso combinado de simvastatina con gemfibrozilo, a menos que sea posible que los beneficios superen los aumentos del riesgo de esta combinación farmacológica. Los beneficios del uso combinado de simvastatina 10 mg al día con otros fibratos (excepto fenofibrato), niacina o ciclosporina deben ser cuidadosamente sopesados frente a los posibles riesgos de estas combinaciones. (Véanse las 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.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona o verapamilo a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía (véanse las secciones 4.2 y 4.5).

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.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deberían tomar este medicamento.

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 creatin kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

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). Simvastatina Benel 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 y niacina (ácido nicotínico) (> 1g/día). Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (véase 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.

Debe evitarse el uso concomitante de simvastatina con ribociclib. No se recomienda la administración concomitante de simvastatina con palbociclib, ya que puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre simvastatina

Interacciones que afectan a la CYP3A4
Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV y nefazodona. 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.
Por tanto, la combinación con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazadona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es ineludible, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ciclosporina
El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis más altas de simvastatina (véanse las secciones 4.2 y 4.4). Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, ciclosporina aumenta el AUC de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

Gemfibrozilo
Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

Amiodarona y verapamilo
El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina (véase la sección 4.4). En un estudio clínico en curso, se ha comunicado miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona.
Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de aproximadamente un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 40 mg u 80 mg y verapamilo. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Diltiazem
Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 80 mg y diltiazem. El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no aumentó con diltiazem concomitante (véase la sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otras especialidades farmacéuticas 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Simvastatina Benel está contraindicado durante el embarazo (véase la 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 Benel 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 Benel u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con Simvastatina Benel 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 Benel no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Simvastatina Benel debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada. (Véase la sección 4.3)

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Simvastatina Benel no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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 clasificados 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 (véase la 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 (véase la 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 % (= 9) de los pacientes tratados con placebo.

Las siguientes reacciones adversas se han observado con algunas estatinas:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L, el IMC>30Kg/m2, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes (> 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100), Raras (> 1/10.000, < 1/1000), Muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados.

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</u>
Raras: anemia

<u>Trastornos del sistema inmunológico:</u>
Muy raras: reacción anafiláctica

<u>Trastornos del sistema nervioso:</u>
Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica
Frecuencia no conocida: miastenia grave

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos oculares:
Rara: visión borrosa, alteración visual.
Frecuencia no conocida: miastenia ocular

Trastornos gastrointestinales:
Raras: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, nauseas, vómitos, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:
Raras: hepatitis/ictericia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia
Muy raras: erupciones liquenoides medicamentosas.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:
Raras: miopatía, rabdomiólisis (véase la sección 4.4), mialgia, calambres musculares
Muy raras: rotura muscular
Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastorno del aparato reproductor y de la mama:
Muy raras: ginecomastia.

Trastornos generales y en el lugar de administración:
Raras: astenia

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

Pruebas complementarias:
Raras: aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ-glutamil transpeptidasa) (véase la sección 4.4 Efectos hepáticos), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK (véase la sección 4.4).

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: 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la HMG-CoA reductasa
Código ATC: C10A A01

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 hidroxi-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.

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 esteestudio, 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 fue

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

similar 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.

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-LDL fueron del 13 y 16 % (placebo: 3 %), respectivamente.

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.

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 %.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (véanse las 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 especialidad farmacéutica absorbida excretada en la bilis así como especialidad farmacéutica no absorbida. Después de una inyección intravenosa del metabolito betahidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.
La simvastatina se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.
Poblaciones especiales
Los portadores de gen SLCO1B1 alelo c.521T C tienen actividad transportadora OATP1B1 más baja.
Las exposición media (AUC) de la principal metabolito activo ácido de simvastatina es 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y 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, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En base a los estudios convencionales sobre farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenia, 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

Núcleo:
Lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado (de maíz) sin glutén, celulosa microcristalina, butilhidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidrato, estearato de magnesio.
Recubrimiento:
OPADRY Y-1-7000 Blanco y OPADRY OY-22920 Amarillo

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC. Conservar en el envase original.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Simvastatina Benel 20 mg comprimidos se presenta en envases de 20, 28, 30, 60 ó 500 comprimidos, en blisters de PVC/Al transparente.

No todas las presentaciones se encuentran comercializadas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FARMALIDER, S.A.
C/ La Granja, 1. 3ª Planta
28108. Alcobendas. Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina Benel 20 mg comprimidos: 67.977

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

Simvastatina Benel 20 mg comprimidos: 07/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2026

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios