

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Farmaprojects 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Simvastatina Farmaprojects 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Simvastatina Farmaprojects 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Simvastatina Farmaprojects 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de simvastatina.

Simvastatina Farmaprojects 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de simvastatina.

Simvastatina Farmaprojects 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de simvastatina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 10 mg contiene 65,73 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 20 mg contiene 131,46 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 40 mg contiene 262,92 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Simvastatina Farmaprojects 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y ranurados en una de las caras.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Simvastatina Farmaprojects 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película de color canela, ovalados, biconvexos y ranurados en una de las caras.

El comprimido de 20 mg se puede dividir en dosis iguales.

Simvastatina Farmaprojects 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película de color rosáceo intenso, ovalados y biconvexos.

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, disminución de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH), como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis de LDL), o si dichos 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 a 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, administrados por vía oral en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si fueran necesarios, deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrados en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg sólo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y 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 a los riesgos potenciales (ver secciones 4.4 y 5.1).

Hipercolesterolemia

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

De acuerdo a los resultados de un estudio clínico controlado, la dosis de inicio recomendada es de 40 mg/día de simvastatina administrada por la noche. En estos pacientes, simvastatina debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.

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

Prevención cardiovascular

La dosis habitual de simvastatina es de 20 a 40 mg/día administrados 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 fueran necesarios, deben realizarse como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante

Simvastatina es eficaz administrada sola 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, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

Insuficiencia renal

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

En 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 de sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota es de 10 mg diarios, por la noche. Antes de iniciar el tratamiento con simvastatina, los niños y adolescentes deben someterse a una dieta estándar específica para reducir el colesterol; esta dieta debe continuarse a lo largo del tratamiento con simvastatina.

El rango de dosis recomendado es de 10-40 mg al 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 deben realizarse a intervalos de 4 semanas o superiores.

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

Forma de administración

Simvastatina es para administración oral. Simvastatina 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 del CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat) (ver secciones 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 40 mg 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 muscular con valores de creatina quinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). A veces, la miopatía se presenta como 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 plasmáticos altos de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (p. ej. niveles elevados en plasma de simvastatina y simvastatina ácida), que puede deberse, en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de simvastatina y/o vías mediadas por transportadores (ver sección 4.5).

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 al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03%, 0,08% y 0,61% con dosis de 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente monitorizados 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 80 mg/día de simvastatina (seguimiento medio 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0% frente al 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 año posterior de tratamiento fue, aproximadamente, del 0,1% (ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman 80 mg de simvastatina, comparado con tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina sólo 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 adelante, *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 40 mg/día de simvastatina (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,05% para los pacientes no chinos (n=7.367) en comparación con el 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 a 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 a 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. De acuerdo 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 creatinina quinasa

La creatinina quinasa (CK) no debe determinarse después de ejercicio intenso o en presencia de cualquier causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación de los valores. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas (>5 veces el LSN), se deben volver a determinar en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Se debe advertir a todos los pacientes que empiezan un tratamiento con simvastatina, o cuando se aumenta la dosis de ésta, del riesgo de miopatía y de la necesidad de comunicar rápidamente cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables.

Debe tenerse precaución en pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, debe determinarse el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad \geq 65 años).
- Mujeres.
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo no controlado.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.

En estas situaciones, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento, y se recomienda la monitorización 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 son significativamente elevadas (> 5 veces el LSN), no debe iniciarse el tratamiento.

Mientras dure el tratamiento

Si durante el tratamiento con una estatina, un paciente presenta dolor muscular, debilidad o calambres musculares, deben determinarse los niveles de CK. Debe interrumpirse el tratamiento si se encuentra que estos niveles son significativamente elevados (>5 veces el LSN) en ausencia de ejercicio extenuante. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si los niveles de CK son <5 veces el LSN, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento.

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

Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, puede considerarse la re-introducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa, a la dosis más baja y con una monitorización estrecha.

Existe una mayor incidencia de miopatía en pacientes tratados con la dosis de 80 mg (ver sección 5.1). Se recomienda tomar medidas periódicas de CK, pues podrían ser útiles para identificar casos subclínicos de miopatía. Sin embargo, no hay seguridad de que este control evite la miopatía.

El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos días antes a la cirugía mayor programada, y cuando sobreviene cualquier situación médica o quirúrgica 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 del CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. El uso de estos medicamentos está contraindicado (ver sección 4.3).

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de amiodarona, verapamilo o diltiazem con determinadas dosis de simvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5).

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede incrementarse con 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 del CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por 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 del 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, debe tenerse precaución cuando se combina simvastatina con otros inhibidores menos potentes del CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse la ingesta concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

El uso de simvastatina con gemfibrozilo está contraindicado (ver sección 4.3). Debido al aumento del riesgo aparición de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg/día en pacientes que tomen simvastatina con fibratos, excepto fenofibrato (ver secciones 4.2 y 4.5).

Debe tenerse precaución cuando se recete fenofibrato con simvastatina, ya que ambos medicamentos pueden causar miopatía cuando se administran por separado.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o 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 superiores a 20 mg/día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HFHo, se debe evitar el uso combinado de simvastatina a dosis superiores a 40 mg al día con lomitapida (ver secciones 4.2 y 4.5).

Los pacientes que tomen otros medicamentos que tengan un efecto inhibitor moderado del CYP3A4 concomitantemente con simvastatina, especialmente con las dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra simvastatina con un inhibidor moderado del 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 del CYP3A4, p. ej, diltiazem, se recomienda una dosis máxima de simvastatina de 20 mg (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 de 20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir** (ver sección 4.5).

Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), cualquiera de 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 40 mg/día de simvastatina, con o sin 10 mg de ezetimiba, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). Por lo tanto, los médicos que consideren el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 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 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimiba/simvastatina fue aproximadamente 0,24% en comparación con 1,24% para pacientes chinos que recibían 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimiba/simvastatina administrada conjuntamente con 2000 mg/40 mg de ácido nicotínico/laropiprant 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 (≥ 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.

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los medicamentos puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) y para obtener más información relacionada con la monitorización (ver sección 4.5).

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos continuos (>3 veces el LSN) en las transaminasas plasmáticas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina a 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 del mismo 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., a mitad del año) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que presenten niveles de transaminasas plasmáticas elevados, en los que 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, en especial si llegan a triplicar el LSN y persisten. Hay que tener en cuenta que la alanina-aminotransferasa (ALT) puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía (ver el apartado 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 medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Al igual que ocurre con otros agentes hipolipemiantes, se han notificado incrementos moderados (<3 veces el LSN) de las transaminasas plasmáticas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no estuvieron acompañados 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, puede 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/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de la simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado realizado en varones adolescentes en estadio II de Tanner y estadios superiores y en adolescentes de sexo femenino al menos un año después de la menarquia. Los pacientes tratados con simvastatina presentaron un perfil de acontecimientos adversos, en general, similar al de los pacientes tratados con placebo. **No se han estudiado dosis superiores a 40 mg en este grupo de población.** En este estudio controlado, que proporciona una información limitada, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual en los y las adolescentes, o cualquier efecto sobre la duración del ciclo menstrual de las adolescentes de sexo femenino (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1). Las adolescentes deben recibir asesoramiento sobre métodos anticonceptivos apropiados durante el tratamiento con simvastatina (ver secciones 4.3 y 4.6). En pacientes menores de 18 años, la eficacia y seguridad no han sido estudiadas en períodos de tratamiento superiores a 48 semanas y se desconocen los efectos a largo plazo sobre la maduración física, intelectual y sexual. No se han realizado estudios con simvastatina en pacientes menores de 10 años de edad, ni en niños pre-púberes y niñas premenárquicas.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento 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

Múltiples mecanismos pueden contribuir a las posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej. CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej. OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consultar la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con simvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con medicamentos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran por separado.

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 a continuación *Interacciones farmacocinéticas* y las secciones 4.3 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 medicamento. No hay datos adecuados disponibles de farmacocinética y de farmacovigilancia para otros fibratos. Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis a simvastatina administrada conjuntamente con dosis de niacina modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

En la tabla que se incluye a continuación se resumen las recomendaciones de prescripción para los medicamentos que interaccionan (para mayor información, ver el texto y también las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Interacciones farmacológicas asociadas al aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por 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
Ácido fusídico	No se recomienda con simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con simvastatina para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 20 mg de simvastatina al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 40 mg de simvastatina al día

Daptomicina	Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo (ver sección 4.4)
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se esté tomando simvastatina

Efectos de otros medicamentos sobre simvastatina

Interacciones que afectan a inhibidores del 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 plasmática de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con simvastatina. Estos inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento 10 veces superior en la exposición al ácido de simvastatina (metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento 11 veces superior en la exposición al ácido de simvastatina.

Está contraindicada la combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por 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 del CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el curso del tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Debe tenerse precaución cuando se combina simvastatina con otros inhibidores menos potentes del CYP3A4: fluconazol, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.4).

Fluconazol

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis asociados con la administración concomitante de simvastatina y fluconazol (ver sección 4.4).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina, por lo tanto, el uso con ciclosporina está contraindicado (ver secciones 4.3 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. Este incremento en el AUC del ácido de simvastatina, probablemente se debe en parte, a la inhibición de CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC del ácido de simvastatina en unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de la glucuronidación y/o de la OATP1B1 (ver secciones 4.3 y 4.4). La administración concomitante con gemfibrozilo está contraindicada.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, 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 rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

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

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina (ver sección 4.4). En un ensayo clínico, la miopatía se notificó en el 6% de los pacientes que recibían 80 mg de simvastatina y amiodarona. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg diarios en aquellos pacientes que reciban tratamiento concomitante con amiodarona.

Bloqueantes de los canales de calcio

- *Verapamilo*

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y 40 mg u 80 mg de simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de simvastatina con verapamilo dio lugar a un aumento en la exposición al ácido de simvastatina de 2,3 veces, probablemente debido, en parte, a la inhibición del CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciban tratamiento concomitante con verapamilo.

- *Diltiazem*

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem y 80 mg de simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con diltiazem dio lugar a un aumento en la exposición al ácido de simvastatina de 2,7 veces, probablemente debido, a la inhibición del CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg diarios en aquellos pacientes que reciban tratamiento concomitante con diltiazem.

- *Amlodipino*

Los pacientes tratados concomitantemente con amlodipino y simvastatina tienen un mayor riesgo de sufrir miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con amlodipino dio lugar a un aumento en la exposición al ácido de simvastatina de 1,6 veces. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg diarios en aquellos pacientes que reciban tratamiento concomitante con amlodipino.

Lomitapida

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

Inhibidores moderados del CYP3A4

Los pacientes que tomen otros medicamentos que tengan un efecto inhibitor moderado del CYP3A4 concomitantemente con simvastatina, especialmente con las dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo 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 la 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 casos raros de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico). En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de ácido nicotínico de liberación prolongada de 2 g con 20 mg de simvastatina, dio lugar un ligero aumento del AUC de simvastatina y de ácido de simvastatina y en la $C_{m\acute{a}x}$ de las concentraciones en plasma de ácido de simvastatina.

Zumo de pomelo

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

Colchicina

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis durante la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda realizar un estrecho control clínico de estos pacientes que tomen esta combinación.

Daptomicina

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina) y daptomicina (ver sección 4.4).

Rifampicina

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, los pacientes en tratamiento de larga duración con rifampicina (por ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de ácido de simvastatina disminuyó en un 93% tras la administración concomitante de rifampicina.

Efectos de la simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

La simvastatina no tiene efecto inhibitorio del citocromo P450 3A4. Por lo tanto, no cabe esperar que la simvastatina afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través del citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/día de simvastatina potenciaron moderadamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, expresado como cociente internacional normalizado (INR), aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y con pacientes, respectivamente. Se han notificado casos muy raros de aumento del INR. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes del inicio del tratamiento con simvastatina, y con frecuencia suficiente al inicio del mismo para asegurar que no se producen alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se obtiene un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden monitorizarse en los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de simvastatina o se interrumpe el tratamiento con ésta, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado a hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están en tratamiento con anticoagulantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Simvastatina está contraindicada en el embarazo (ver sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, notificaciones raras de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor relacionado estrechamente a la HMG-CoA reductasa, seguidos prospectivamente, 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 igual o superior a 2,5 veces de anomalías congénitas en relación a la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes en tratamiento con simvastatina o con un inhibidor relacionado estrechamente a la HMG-CoA reductasa difiera de la observada en la población general, el tratamiento de la madre con simvastatina 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 medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, no debe utilizar simvastatina en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el 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 en tratamiento con simvastatina no deben dar el 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 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 notificado mareos en la experiencia tras la comercialización.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han notificado durante los ensayos clínicos y/o tras la comercialización, se clasifican 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, sólo se registraron acontecimientos adversos graves como mialgia, aumentos en las transaminasas plasmáticas y en CK. Para el 4S, se registraron todos los acontecimientos adversos que se detallan a continuación. Si los índices de incidencia de simvastatina eran menores o similares a los de placebo en estos ensayos, y había notificaciones espontáneas de acontecimientos con una relación de causalidad razonable, estos acontecimientos adversos se categorizan como “raros”.

En el HPS (ver sección 5.1), que incluyó 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 40 mg de simvastatina y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del ensayo. Los índices de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fueron comparables (4,8% en pacientes tratados con 40 mg de simvastatina en comparación con 5,1% de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue <0,1% en pacientes tratados con 40 mg de simvastatina. La elevación de las transaminasas (>3 veces el LSN, confirmado al repetir el análisis) tuvo lugar en el 0,21% (n=21) de los pacientes tratados con 40 mg de simvastatina en comparación con el 0,09% (n=9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se ordenan del siguiente modo: muy frecuentes (>1/10), frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: reacción anafiláctica.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: insomnio.

No conocida: depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica.

Muy raras: pérdida de memoria.

Trastornos oculares:

Raras: visión borrosa, alteración visual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No conocida: enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos hepatobiliares:

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 fallo renal agudo (ver sección 4.4), mialgia, calambres musculares.

Muy raras: rotura muscular.

* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con 80 mg/día de simvastatina en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente) (ver secciones 4.4 y 4.5).

No conocida: Tendinopatía, a veces complicada por rotura, miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante 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 necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores (ver sección 4.4).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras: ginecomastia.

No conocida: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: astenia.

Raramente se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente que incluía algunas de las siguientes características: angioedema, síndromeseudolúpico, 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 plasmáticas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamil transpeptidasa) (ver sección 4.4 *Efectos hepáticos*), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles plasmáticos de 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).

Los siguientes efectos adversos adicionales se han comunicado con algunas estatinas:

- Trastornos del sueño, incluyendo pesadillas.
- Disfunción sexual.
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Población pediátrica

En un estudio de 48 semanas de duración, realizado en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad (varones en estadio II de Tanner y estadios superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquía) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n=175), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina fue generalmente similar al del grupo tratado con placebo. No se conocen los efectos a largo plazo sobre la maduración física, intelectual y sexual. Actualmente no se dispone de datos suficientes tras un año de tratamiento (ver sección 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: 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: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10AA01

Mecanismo de acción

Tras 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 por simvastatina puede implicar tanto la reducción de la concentración de colesterol-VLDL (C-VLDL) como la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo de 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, disminuyen.

Eficacia clínica y seguridad

Alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria ya existente

En el Heart Protection Study (HPS), se evaluaron los efectos del tratamiento con simvastatina en 20.536 pacientes (edades 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 40 mg de simvastatina al día, y 10.267 pacientes fueron tratados con placebo durante un periodo medio de 5 años. Al inicio, 6.793 pacientes (33%) tenían niveles de C-LDL inferiores a 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 40 mg de simvastatina al día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1.328 [12,9%] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1.507 [14,7%] en pacientes tratados con placebo; $p=0,0003$), debido a una reducción del 18% en el índice de muertes coronarias (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 (una variable combinada 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 del accidente cerebrovascular isquémico del 30% ($p<0,0001$). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, simvastatina disminuyó 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% ($p=0,0293$). La reducción proporcional en el índice de acontecimientos fue 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 incorporarse al estudio, presencia o ausencia de hipertensión, y principalmente, aquellos con colesterol LDL inferior a 3,0 mmol/l en el momento de 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 ensayo multicéntrico, aleatorizado, 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 de simvastatina al día ($n=2.221$) o placebo ($n=2.223$) con 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 acontecimientos 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 respecto a la mortalidad no cardiovascular.

El estudio de la efectividad de reducciones adicionales del colesterol y la homocisteína (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con 80 mg de simvastatina frente a 20 mg (seguimiento medio 6,7 años) sobre los efectos vasculares mayores (EVMs; definidos como CC mortales, IM no mortales, procedimiento de revascularización coronaria, infarto no mortal o mortal, o procedimiento de revascularización periférica) en 12.064 pacientes con historia de infarto de miocardio. No hubo diferencias significativas en la incidencia de EVMs entre los 2 grupos; 20 mg de simvastatina (n=1.553; 25,7%) frente a 80 mg de simvastatina (n=1.477; 24,5%); RR 0,94, IC 95%: 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta en el C-LDL entre los dos grupos durante el curso del estudio fue de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos tratados excepto que la incidencia de miopatía fue de aproximadamente un 1,0% en los pacientes tratados con 80 mg de simvastatina comparado con el 0,02% en los pacientes tratados con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía tras cada año de tratamiento fue, aproximadamente, del 0,1%.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

En estudios que comparan la eficacia y la seguridad de 10, 20, 40 y 80 mg de simvastatina 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) en tratamiento con 40 mg y 80 mg de simvastatina, 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 estudio doble ciego, controlado con placebo, 175 pacientes (99 varones en estadio II de Tanner y estadios superiores y 76 adolescentes de sexo femenino al menos un año después de la menarquia) de 10 a 17 años de edad (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFH) fueron aleatorizados a simvastatina o placebo durante 24 semanas (estudio de base). La inclusión en el estudio requirió un nivel inicial de CLDL entre 160 y 400 mg/dl y al menos uno de los padres con un nivel de C-LDL >189 mg/dl. La dosis de simvastatina (una vez al día por la noche) fue 10 mg durante las primeras 8 semanas, 20 mg las siguientes 8 semanas y 40 mg a partir de entonces. En una prolongación del estudio durante 24 semanas más, 144 pacientes eligieron continuar el tratamiento y recibieron 40 mg de simvastatina o placebo.

La simvastatina redujo significativamente los niveles plasmáticos de LDL-C, TG y Apo B. Los resultados del estudio prolongado a 48 semanas fueron comparables a los observados en el estudio de base. Después de 24 semanas de tratamiento, el valor medio de C-LDL alcanzado fue 124,9 mg/dl (rango: 64,0-289,0 mg/dl) en el grupo de 40 mg de simvastatina frente a 207,8 mg/dl (rango: 128,0-334,0 mg/dl) en el grupo placebo.

Tras 24 semanas de tratamiento con simvastatina (con dosis crecientes de 10, 20 y hasta 40 mg al día en intervalos de 8 semanas), la simvastatina redujo el C-LDL medio en un 36,8% (placebo: 1,1% de incremento respecto al valor inicial), Apo B en un 32,4% (placebo: 0,5%) y los niveles medios de TG en un 7,9% (placebo: 3,2%) y los niveles aumentados medios de C-HDL en un 8,3% (placebo: 3,6%). No se conocen los beneficios a largo plazo del uso de simvastatina sobre los accidentes cardiovasculares en niños con HFH.

La seguridad y eficacia de dosis superiores a 40 mg diarios no han sido estudiadas en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con simvastatina en la infancia para reducir la morbilidad y 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.

Las propiedades farmacocinéticas se han evaluado en adultos. No hay datos disponibles 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 tras la administración de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó, aproximadamente, en 1-2 horas tras la administración de simvastatina. La ingesta concomitante de alimentos no afecta a la absorción. La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina demostró que no se producía acumulación del medicamento tras la administración de dosis múltiples.

Distribución

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

Eliminación

Simvastatina es un sustrato de 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. Tras la administración de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13% de la radioactividad se excretó en la orina y el 60% en heces, en 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de medicamento absorbido excretado en la bilis, así como medicamento no absorbido. Tras la inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, 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 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 media (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 frecuente (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 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 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 carcinogénesis, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en rata y 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
Celulosa microcristalina (E460)
Almidón de maíz pregelatinizado
Butilhidroxianisol (E320)
Butilhidroxitolueno (E321)
Ácido ascórbico (E300)
Ácido cítrico (E330)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Talco (E553b)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento:

Hípromelosa (E464)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Citrato de trietilo (E1505)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Povidona K-30

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio.
Tamaños de envase: 10, 20, 28, 30, 98 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Farmaprojects, S.A.U.
Carrer Provença 392, 6ª Planta
08025 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina *Farmaprojects* 10 mg comprimidos recubiertos con película, N° Reg: 70.230

Simvastatina *Farmaprojects* 20 mg comprimidos recubiertos con película, N° Reg: 70.234

Simvastatina *Farmaprojects* 40 mg comprimidos recubiertos con película, N° Reg: 70.235

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2008

Fecha de la renovación de la autorización: Diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).