

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Simvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 10 mg de simvastatina.

Simvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 20 mg de simvastatina.

Simvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 40 mg de simvastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cantidad de lactosa:

Simvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película contiene 65,7 mg de lactosa monohidrato.

Simvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 131,5 mg de lactosa monohidrato.

Simvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 292,9 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Simvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color naranja claro, ovalados, biconvexos, ranurados en una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Simvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color canela, ovalados y biconvexos.

Simvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color rojo, 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, reducción de peso) es inadecuada.

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

Prevención cardiovascular

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día de simvastatina, 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 con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los posibles riesgos (ver secciones 4.4 y 5.1)

Hipercolesterolemia

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota

En base a los resultados del estudio clínico controlado, la dosis de inicio recomendada es 40 mg/día de simvastatina por la noche u 80 mg/día dividido en 3 dosis: dos dosis de 20 mg y una dosis de 40 mg por la noche. Simvastatina debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej., aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

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

Prevención cardiovascular

La dosis habitual de simvastatina es 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 son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante

Simvastatina es eficaz 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 o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg/día.

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

En niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y superiores y niñas al menos un año después de la menarquía, 10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día por la noche. Los niños y adolescentes deben iniciar una dieta estándar reductora del colesterol antes de iniciar el tratamiento con simvastatina; esta dieta debe continuarse durante el tratamiento con simvastatina.

El rango de dosis recomendada es de 10-40 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo al objetivo, de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver secciones 4.4 y 5.1).

Los ajustes deben realizarse a intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia con simvastatina en niños en edad pre-puberal es limitada.

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 de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, 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 muscular, sensibilidad a la presión o debilidad muscular con valores de creatina quinasa (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 mioglobulinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (es decir, 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 ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. La incidencia de miopatía en una base de datos de ensayos clínicos en la que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de por lo menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,03%, 0,08% y 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos clínicos, los pacientes fueron vigilados cuidadosamente y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un estudio clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 1,0%, comparada con 0,02% en los pacientes tratados 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 de 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 otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por 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.

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

Determinación de la creatina quinasa

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

Antes del tratamiento

Todos los pacientes que empiezan el tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular, 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 ≥ 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 tales situaciones, se debe considerar el riesgo del tratamiento frente al posible beneficio, y se recomienda vigilancia clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase sólo debe iniciarse 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 se encuentra en tratamiento con una estatina, deben determinarse sus concentraciones de CK. Si estas concentraciones, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevadas (> 5 x LSN), se debe interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son < 5 x LSN, puede 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 reiniciar o iniciar el tratamiento con una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

Se ha observado un mayor índice de miopatía en pacientes ajustados a la dosis de 80 mg (ver sección 5.1). Se recomiendan medidas periódicas de CK, ya que pueden ser útiles para identificar casos subclínicos de miopatía. Sin embargo, no hay seguridad que este control prevenga la miopatía.

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

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

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

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

El riesgo aumenta con el uso concomitante de diltiazem o amlodipino con simvastatina 80 mg (ver secciones 4.2 y 4.5). El riesgo de miopatía puede aumentar 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 de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5).

Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con otros determinados inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con ciclosporina, danazol o gemfibrozilo (ver sección 4.3). Debido al elevado riesgo de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que tomen simvastatina con otros fibratos, excepto fenofibrato (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que cualquiera de ellos puede causar miopatía cuando se administran por separado.

Simvastatina no debe co-administrarse con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días después de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se debe suspender el tratamiento con la estatina mientras dure

el tratamiento con ácido fusídico. Ha habido informes de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación (ver sección 4.5).

El paciente debe ser informado de que debe acudir inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con estatinas puede ser restaurado de nuevo siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesite una administración sistémica prolongada de ácido fusídico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de simvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

En pacientes con HFHo, debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 40 mg al día con diltiazem o amlodipino a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.2 y 4.5).

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra simvastatina con un inhibidor moderado de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. En el caso de ciertos inhibidores moderados de la CYP3A4, p. ej., diltiazem, se recomienda una dosis máxima de simvastatina de 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 la 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 raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), los cuales pueden causar miopatía cuando se administran solos.

En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con 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 del 0,24% en comparación con el 1,24% para pacientes chinos que recibían 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimiba/simvastatina administrados conjuntamente con 2.000 mg/40 mg de ácido nicotínico/laropirant 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) modificadores 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).

En un análisis intermedio de un ensayo clínico de resultados actualmente en curso, un comité independiente de seguimiento de la seguridad identificó una incidencia de miopatía más alta de lo esperado en pacientes de raza china que tomaban simvastatina 40 mg y ácido nicotínico/laropirant 2.000mg/40 mg. Por tanto, se debe tener precaución cuando se traten pacientes de raza china con simvastatina (especialmente dosis de 40 mg o dosis superiores) en combinación con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contienen niacina. Puesto que el riesgo de miopatía con el uso de estatinas está relacionado con la dosis, no se recomienda el uso de simvastatina 80 mg con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contienen niacina en pacientes de raza china. Se desconoce si existe un riesgo aumentado de miopatía en otros pacientes asiáticos tratados con simvastatina en combinación con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contienen niacina.

La combinación de simvastatina y ácido fusídico no está recomendado, por lo que, deberá considerarse la suspensión temporal del tratamiento con simvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.5.).

Disminución de la función de las proteínas de transporte

La disminución de la función de las proteínas de transporte OATP hepáticas puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La función reducida puede ocurrir como resultado de la inhibición mediante la interacción de medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T> C.

Los pacientes portadores del alelo gen SLCO1B1 (c.521T> C) el cual codifica la proteína menos activas OATP1B1 tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El

riesgo de dosis alta (80 mg) de simvastatina relacionados con miopatía es en general de aproximadamente 1%, sin pruebas genéticas. Basándose en los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo homocigoto C (también llamadas CC) tratados con 80 mg 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). Donde esté disponible, la genotipificación para la presencia del alelo C se debe considerar como parte de la evaluación de beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina para los pacientes individuales y se deben evitar dosis altas en pacientes con el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que se puedan dar casos de miopía.

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ($a > 3 \times \text{LSN}$) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió, temporal o definitivamente, la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de transaminasas normalmente descendieron lentamente hasta los valores al inicio 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., semestralmente) 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 $3 \times \text{LSN}$. Hay que tener en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT y de la CK puede indicar miopatía (ver anteriormente 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.

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

Diabetes mellitus

Existen evidencias de que las estatinas aumentan la concentración de glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de padecer diabetes en el futuro, pueden producir hiperglucemia por lo que sería apropiado un tratamiento de prevención de la diabetes.

Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para suspender el tratamiento con las estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en

ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 Kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben ser monitorizados clínica y bioquímicamente de acuerdo a las directrices nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas se ha informado de casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con la terapia a largo plazo (ver sección 4.8). Se pueden presentar 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 simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes en estadio II de Tanner y superior y en niñas al menos un año después de la menarquía. Los pacientes tratados con simvastatina presentaron un perfil de acontecimientos adversos similar, en general, 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 limitado, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual en adolescentes (varones o niñas), o cualquier efecto sobre la duración del ciclo menstrual en niñas (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 por períodos de tratamiento de duración > 48 semanas y se desconoce 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.

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 interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

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

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos y niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día). Además, existe una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (ver *Interacciones farmacocinéticas* y 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 fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y

farmacocinéticos de otros fibratos. Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina modificadoras de lípidos (≥ 1 g/ día) (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

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

| Interacciones de fármacos asociadas a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis | |
|---|--|
| Fármacos interactuantes | Recomendaciones de prescripción |
| Inhibidores potentes de la CYP3A4 Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo | Contraindicados con simvastatina |
| Otros fibratos (excepto fenofibrato) | No exceder de 10 mg de simvastatina diarios |
| 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 diarios |
| Lomitapida | Para pacientes con HFHo, 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) |
| Ticagrelor | No se recomiendan dosis diarias de simvastatina mayores de 40 mg |
| Zumo de pomelo | Evitar el zumo de pomelo cuando se tome |

| | |
|--|--------------|
| | simvastatina |
|--|--------------|

Efectos de otros medicamentos 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, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo beta - hidroxíácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

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

Ticagrelor

La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{máx}$ de simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y aumentó la $C_{máx}$ del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar reacciones adversas de simvastatina y se debe sopesar frente a los beneficios potenciales. Simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg.

Fluconazol

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

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso junto con ciclosporina (ver secciones 4.3 y 4.4). Aunque no se conoce completamente el mecanismo, ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de HMG-CoA reductasa. El aumento en el AUC de simvastatina ácida, probablemente se deba, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozilo

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

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis elevadas de simvastatina (ver sección 4.4). En un ensayo clínico en curso, se ha comunicado miopatía en el 6% de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes en tratamiento concomitante con amiodarona.

Antagonistas del calcio

Verapamilo

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con simvastatina 40 mg u 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo 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 verapamilo.

Diltiazem

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg (ver sección 4.4). El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no aumentó con diltiazem concomitante (ver 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.

Amlodipino

Los pacientes en tratamiento con amlodipino tratados concomitantemente con simvastatina tienen un riesgo mayor de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino causó un aumento de 1,6 veces en la exposición de simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapida

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

Inhibidores moderados de CYP3A4

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

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1

La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un

incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de 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 raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de ácido nicotínico de liberación prolongada de 2 g con 20 mg de simvastatina provocó un modesto aumento en la AUC de simvastatina y de simvastatina ácida y en la C_{max} de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede verse aumentado por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico, farmacocinético o ambos) no se conoce aún. Se han comunicado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en 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.**

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 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 produjo un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina

En pacientes con insuficiencia renal se han notificado casos de miopatía durante la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

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

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

Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

Anticoagulantes orales

En dos ensayos 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, en forma de Índice Normalizado Internacional (INR), aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los ensayos realizados con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del INR. En pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y con frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos.

Si se cambia la dosis de simvastatina, o se discontinúa el tratamiento, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no ha sido asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Simvastatina está contraindicado durante 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. Raramente se han recibido informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina u 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 u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno 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 fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya establecido que la mujer no está embarazada (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman simvastatina no deben amamantar 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, en la experiencia postcomercialización se han comunicado casos de mareos.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las siguientes reacciones adversas, comunicadas durante la realización de ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización, se clasifican en base a una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo, incluyendo HPS (Heart Protection Study) y 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente (ver sección 5.1). En el HPS, solo se registraron reacciones adversas graves como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. En el 4S, se registraron todas las reacciones adversas indicadas más adelante. En estos estudios, si los índices de incidencia en pacientes tratados con simvastatina fueron menores o similares a los de los pacientes tratados con placebo, y hubo informes espontáneos de reacciones adversas, razonablemente similares relacionados causalmente, estas reacciones adversas se clasifican como “raras”.

En HPS (ver sección 5.1) se incluyeron 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con simvastatina 40 mg y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del estudio. Los índices de discontinuación debido a efectos adversos fueron comparables (4,8% en pacientes tratados con 40 mg de simvastatina frente a 5,1% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue < 0,1% en pacientes tratados con 40 mg de simvastatina.

El aumento de transaminasas (> 3 x LSN confirmado al repetir la prueba) se produjo en 0,21% (n = 21) de los pacientes tratados con 40 mg de simvastatina frente a 0,09% (= 9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de las reacciones adversas se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100), Raras ($\geq 1/10.000$, < 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

Frecuencia 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:

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

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos hepato biliares:

Raras: hepatitis/ictericia

Muy raras: insuficiencia hepática mortal y no mortal

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia

Muy raras: erupciones liquenoides medicamentosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Muy raras: rotura muscular

Frecuencia no conocida: Tendinopatía, a veces complicado con rotura, Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4).

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

** 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 quinasa 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

Frecuencia no conocida: disfunción eréctil

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, 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 séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamyl transpeptidasa) (ver sección 4.4 *Efectos hepáticos*), aumento de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos 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).

Con algunas estatinas se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluidas pesadillas
- Pérdida de memoria
- 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 arterial)

Población pediátrica

En un estudio de 48 semanas con niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad (varones en estadio II de Tanner y superiores y niñas al menos un año después de la menarquía) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (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: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Código ATC: C10AA01.

Mecanismo de acción

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

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. LDL se forma a partir de las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y se cataboliza predominantemente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de reducción del nivel 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, la relación C-total/C-HDL, y C-LDL/C-HDL se reducen.

Eficacia clínica y seguridad

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

En el Heart Protection Study (HPS), los efectos del tratamiento con simvastatina fueron evaluados en 20.536 pacientes (edad entre 40 - 80 años), con o sin hiperlipidemia, y con cardiopatía coronaria, otras enfermedades arteriales oclusivas o diabetes mellitus. En este estudio, 10.269 pacientes fueron tratados con 40 mg/día de simvastatina 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 40 mg/día de simvastatina 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 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% ($p = 0,0293$). 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 entrar en el estudio, presencia o ausencia de hipertensión y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 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 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 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 3,3%). El riesgo de muerte por CC se redujo en un 42% (reducción del riesgo absoluto 3,5%). Simvastatina también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por CC más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34%. Además, simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares mortales y no mortales (accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios) en un 28%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular.

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

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

En estudios que comparan la eficacia y 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) tratados con 40 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-LDL fueron del 13 y 16% (placebo: 3%), respectivamente.

Población pediátrica

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 175 pacientes de 10 a 17 años de edad (edad media 14,1 años; (99 varones en estadio II de Tanner y superior y 76 niñas al menos un año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) fueron aleatorizados a simvastatina o placebo durante 24 semanas (estudio de base). La inclusión en el estudio requirió un nivel inicial de C-LDL 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.

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 simvastatina 40 mg frente a 207,8 mg/dl (rango: 128,0-334,0 mg/dl) en el grupo placebo.

Después de 24 semanas de tratamiento con simvastatina (con dosis crecientes de 10, 20 y hasta 40 mg al día en intervalos de 8 semanas), simvastatina redujo el C-LDL promedio 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 HFHe.

La seguridad y eficacia de dosis superiores a 40 mg diarios no han sido estudiadas en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota. 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 correspondiente beta-hidroxiácido, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; la tasa de hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

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

Absorción

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre un importante efecto de primer paso hepático. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. La biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina se demostró que 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. 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 fármaco después de múltiples dosis.

Distribución

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

Eliminación

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

La simvastatina ácida se absorbe activamente en los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Poblaciones especiales

Polimorfismo del gen SLC1B1

Los portadores del gen c.521T SLC1B1> C alelo tienen actividad OATP1B1 inferior. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, ácido de simvastatina, es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigoto (CC) relativos a la exposición de los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLC1B1 existe el riesgo de una mayor exposición de simvastatina ácida, lo que puede conducir a un mayor riesgo de rhabdomiólisis (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

lactosa monohidrato
celulosa microcristalina (E460)
almidón pregelatinizado
butil-hidroxianisol (E320)
ácido ascórbico (E300)
ácido cítrico (E330)
sílice coloidal anhidra (E551)
talco (E553b)
estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido:

hipromelosa (E464)
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro amarillo (E172)
citrato de trietilo (E1505)
dióxido de titanio (E171)
talco (E553b)
povidona (E1201).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de blíster de PVC/PCDC/Aluminio conteniendo 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.867

Simvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.868

Simvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72.869

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

7 Febrero 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021