FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Davur 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Simvastatina Davur 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Simvastatina Davur 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 20 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 40 mg de simvastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido de Simvastatina Davur 10 mg contiene
65,73 mg de lactosa
Cada comprimido de Simvastatina Davur 20 mg contiene
131,46 mg de lactosa
Cada comprimido de Simvastatina Davur 40 mg contiene
262,92 mg de lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos de Simvastatina Davur 10 mg son de color rosáceo pálido y ranurados. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.
Los comprimidos de Simvastatina Davur 20 mg son de color rosáceo.
Los comprimidos de Simvastatina Davur 40 mg son de color rosáceo intenso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homozigota (HoFH) 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).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día de simvastatina, administrada oralmente en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg solo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado el objetivo del tratamiento con dosis más bajas y en los que se espera que los beneficios superen 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 debería continuar durante el tratamiento con simvastatina. La dosis recomendada 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. 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 administrada en una dosis única por la noche en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía coronaria (CC, con o sin hiperlipidemia). El tratamiento farmacológico debe iniciarse simultáneamente con la dieta y el ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante

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

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

Insuficiencia renal

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

No debe ser necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada.
En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), debe considerarse cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, deben administrarse con precaución.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

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

El intervalo de dosis recomendado es de 10-40 mg/día, siendo 40 mg/día la dosis máxima recomendada. Las dosis deben individualizarse y ajustarse para obtener los valores óptimos según las recomendaciones pediátricas de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1). Los ajustes de dosis se harán al menos en intervalos de 4 semanas o superiores.

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

Forma de administración
Simvastatina 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 (véase la 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 (por ejemplo 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 HoFH, administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 40 mg de Simvastatina ratio (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma 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 una base de datos de un ensayo clínico en la que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60 %) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de por lo menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03 %, 0,08 %y 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un estudio clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años) la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 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 de aproximadamente 0,1 % (ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman simvastatina 80 mg, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de 80 mg de simvastatina 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 abajo, *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos* y las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

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

Disminución de la función de proteínas transportadoras

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

Los pacientes portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo homocigoto C (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo del

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

15% de miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (TC) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es de 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 para 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 cinasa

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

Antes del tratamiento

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

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

- Pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años)
- Mujeres
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo.

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

Mientras dure el tratamiento

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

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina (ver sección 4.8).

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

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

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 (véase también la sección 4.5)

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH(p.ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y 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 de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas (ver sección 4.5). Para pacientes con HoFH, 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 (por ejemplo nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con gemfibrozilo (ver sección 4.3). Debido al elevado riesgo de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 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 ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

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, p, ej, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de simvastatina y ácido fusídico debe considerase caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HoFH, 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).

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre el CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra simvastatina con un inhibidor moderado de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. En el caso de ciertos inhibidores moderados de la CYP3A4, p. ej, diltiazem, se recomienda una dosis máxima de simvastatina de 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 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 simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 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 del tratamiento y cuando la dosis de cualquiera de los medicamentos aumente.

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

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

puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con Simvastatina ratio 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 persistentes (a > 3 x LSN) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas normalmente descendían lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento.

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

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

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

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

Miastenia grave, miastenia ocular

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Simvastatina ratio debe nterrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgos (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC>30 Kg/m^2, aumento de

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Población pediátrica

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

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 posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA 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.

Consulte 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

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

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 (véase más adelante *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 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 los apartados 4.2, 4.3 y 4.4).

Interacciones medicamentosas asociadas con aumento de riesgo de miopatía/rabdomiólisis	
Agentes que interaccionan	**Recomendaciones de prescripción**
Inhibidores potentes de la CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con simvastatina
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No exceder de 10 mg de simvastatina al día
Amiodarona Verapamilo Diltiazem Amlodipino Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 20 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
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

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

	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 otras medicamentos sobre simvastatina

Interacciones que afectan a inhibidores de la CYP3A4
Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y 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 (por ejemplo nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

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

Fluconazol
Se 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, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC por la simvastatina ácida, se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol
El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol 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.

Ácido fusídico

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

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce.). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicmentos.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

Amiodarona
El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina (véase la sección 4.4). En un estudio clínico, se comunicó 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 rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con simvastatina 40 mg u 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo 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 rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem 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 20 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 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapida:
El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, en pacientes con HoFH, 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 el CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía (ver sección 4.4).

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1

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

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

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

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

Ticagrelor
La coadministración de ticagrelor con simvastatina aumentó un 81% la Cmax y un 56% el AUC de simvastatina y aumentó un 64% la Cmax y un 52% el AUC de simvastatina ácida, con algunos aumentos individuales iguales a 2 -3 veces. La coadministración de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg al día puede producir las reacciones adversas de simvastatina y se debe sopesar frente a los posibles beneficios. No hubo efectos de simvastatina sobre las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg.

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

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

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

Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina 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 la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Simvastatina Davur debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada. (Ver secciones 4.3 y 5.3)

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

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Simvastatina no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización.

4.8. Reacciones adversas

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

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

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente:

Muy frecuentes (>1/10),
Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10),
Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100), Raras (≥ 1/10.000, < 1/1000),
Muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

<u>Trastornos psiquiátricos:</u>
Muy raras: insomnio
Frecuencia no conocida: depresión

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

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuencia no conocida: Enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)

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

Trastornos hepatobiliares:
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, 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 con complicación de rotura , miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) **.

* En un ensayo clínico, la miopatía ocurrió frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día en comparación con pacientes tratados con 20 mg/día (1,0 % frente a 0,02 %, respectivamente) (ver secciones 4.4 y 4.5).
** Muy raramente, ha habido notificaciones de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatina. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal, elevación de la creatinina fosfoquinasa sérica, que persiste a pesar de interrumpir el tratamiento con 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

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

Exploraciones complementarias:

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

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

Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayuna 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) asociado 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).

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con algunas estatinas:

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

Población pediátrica

En un ensayo clínico de 48 semanas de duración, realizado en niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquía), de edades comprendidas entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n= 175), se observó de forma general que el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina resultó ser similar al del grupo placebo. Se desconoce, sin embargo, si el tratamiento con simvastatina a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales o sobre la maduración sexual. En la actualidad, no se dispone de datos suficientes de seguridad correspondientes a tratamientos superiores a 1 año (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Después de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA

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

reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

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

Eficacia clínica y seguridad:

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

El tratamiento con simvastatina 40 mg/día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9 %] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7 %] en pacientes tratados con placebo; p = 0,0003), debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18 % (587 [5,7 %] frente a 707 [6,9 %]; p = 0,0005; reducción del riesgo absoluto del 1,2 %). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó un significado estadístico. Simvastatina también disminuyó el riesgo de acontecimientos coronarios importantes (un criterio de valoración combinado que incluye infarto de miocardio no mortal o muerte por CC) en un 27 % (p < 0,0001). Simvastatina redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación de las arterias coronarias o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30 % (p < 0,0001) y un 16 % (p < 0,006), respectivamente. Simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25 % (p < 0,0001), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30 % (p < 0,0001). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores o úlceras en las piernas en un 21 % (p = 0,0293). Las reducciones proporcionales en el índice de acontecimientos 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 la inclusión.

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

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

El estudio Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80 mg 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; simvastatina 20 mg (n = 1.553; 25,7 %) frente a simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, IC del 95 %: 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta en el C-LDL entre los dos grupos durante el transcurso del estudio fue 0,35 ± 0,01 mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento excepto la incidencia de miopatía que fue aproximadamente del 1,0 % en los pacientes tratados con simvastatina 80 mg, comparada con 0,02 % en los pacientes tratados con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue aproximadamente de 0,1 %.

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

Población pediátrica
En un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo, 175 pacientes de 10 a 17 años de edad (edad media de 14,1 años) (99 varones en estadio II de Tanner y mayores y 76 adolescentes de sexo femenino al menos un año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron aleatorizados a tratamiento con simvastatina o placebo durante 24 semanas (estudio principal). La inclusión en el estudio requería un nivel de colesterol LDL basal entre 160 y 400 mg/dl y al menos que uno de los progenitores presentase un nivel de colesterol LDL superior a 189 mg/dl. La dosis de simvastatina (administrada una vez al día por la tarde) fue 10 mg durante las primeras 8 semanas, 20 mg durante las segundas 8 semanas y 40 mg posteriormente. En un estudio de extensión de 24 semanas, se reclutaron 144 pacientes para continuar el tratamiento con 40 mg de simvastatina o con placebo.

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

Eliminación
Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5). Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13 % de la radioactividad se excretó en la orina y el 60 % en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de medicamento absorbido excretado en la bilis así como medicamento no absorbido. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de 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 SLOC1B1
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 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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Simvastatina Davur 10 mg comprimidos, Simvastatina Davur 20 mg comprimidos y Simvastatina Davur 40 mg comprimidos:

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina,
Almidón pregelatinizado de maiz sin gluten,
Butilhidroxianisol (E320),
Acido ascórbico,
ácido cítrico,
Sílice coloidal anhidra,
Talco,
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa,
Oxido de hierro rojo (E172),
Oxido de hierro amarillo (E172),
Citrato de trietilo,
Dióxido de titanio (E171)
Povidona.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Simvastatina Davur 10 mg comprimidos: 36 meses
Simvastatina Davur 20 mg comprimidos: 36 meses
Simvastatina Davur 40 mg comprimidos: 36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Simvastatina Davur 10 mg comprimidos se presenta en envases de 28 comprimidos, en envases alveolares de PVC-PVDC/Al.
Simvastatina Davur 20 mg comprimidos se presenta en envases de 28 comprimidos, en envases alveolares de PVC-PVDC/Al.
Simvastatina Davur 40 mg comprimidos se presenta en envases de 28comprimidos, en envases alveolares de PVC-PVDC/Al.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

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

Teva Pharma, S.L.U.
C/Anabel Segura, 11
Edificio Albatros B, 1ª Planta
Alcobendas 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina Davur 10 mg comprimidos: 64.276
Simvastatina Davur 20 mg comprimidos: 64.275
Simvastatina Davur 40 mg comprimidos: 64.277

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

Simvastatina Davur 10 mg comprimidos: Octubre 2001
Simvastatina Davur 20 mg comprimidos: Octubre 2001
Simvastatina Davur 40 mg comprimidos: Octubre 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023

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

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