

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina NORMON 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina NORMON 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina NORMON 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.

Excipientes:

Cada comprimido de 10 mg contiene 53 mg de lactosa monohidrato

Cada comprimido de 20 mg contiene 106 mg de lactosa monohidrato

Cada comprimido de 40 mg contiene 212 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos de Simvastatina NORMON 10 mg son de color rosáceo.

Los comprimidos de Simvastatina NORMON 20 mg son de color rosáceo.

Los comprimidos de Simvastatina NORMON 40 mg son de color rosáceo.

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

Prevención cardiovascular:

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

4.2. Posología y forma de administración

El intervalo de dosis es de 5-80 mg/día, administrado oralmente en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg solo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y 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 NORMON. 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 de 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 de 40 mg/día de Simvastatina NORMON por la noche. Simvastatina NORMON debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

Prevención cardiovascular:

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

Tratamiento concomitante:

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

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

Posología en la insuficiencia renal:

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

Uso en ancianos:

No es necesario ajustar la dosis.

Uso en niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad):

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 menarquía, de edades comprendidas entre 10 y 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica es de 10 mg diarios por la tarde. Antes de iniciar el tratamiento con simvastatina, los niños y adolescentes deberán someterse a una dieta estándar específica para reducir el colesterol; esta dieta deberá continuarse a lo largo del tratamiento con simvastatina.

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

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a simvastatina o a cualquiera de los excipientes.
- 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 (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (véase la sección 4.4 y 4.5).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/Rabdomiólisis:

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares con valores de la creatinina

cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

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

En un estudio clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con Simvastatina NORMON 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 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 NORMON sólo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamientos 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).

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

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

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo de tratamiento en relación con un posible beneficio, y se recomienda vigilancia clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, 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 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 ($> 5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son de $< 5 \times \text{LSN}$, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse. Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

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 rhabdomiólisis 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), así como gemfibrozilo, ciclosporinas y danazol. Está contraindicado el uso concomitante de estos medicamentos (véase la sección 4.3.).

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

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 y nefazodona 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 rhabdomiólisis, 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 NORMON no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. 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 rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Simvastatina NORMON y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

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.

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.

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/laropiprant 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.

Efectos hepáticos:

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ($a > 3 \times$ 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 $3 \times$ 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 NORMON, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con Simvastatina NORMON.

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 ($<3 \times$ LSN) de las transaminasas séricas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no se acompañaron de otros síntomas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC >30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos improductiva 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.

Uso en niños y adolescentes (10-17 años de edad):

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 puberales ni en niñas antes de la menarquia.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de 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 rhabdomiólisis, 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 /rhabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas:

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

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

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de la CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina	Contraindicados con simvastatina

Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No exceder de 10 mg de simvastatina al día.
Ácido fusídico	No se recomienda con simvastatina.
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem	No exceder de 20 mg de simvastatina al día.
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma simvastatina

Efectos de otros medicamentos sobre simvastatina

- Interacciones que afectan a 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 y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

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

- Fluconazol:

Se han notificado 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 (véanse las 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 de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

- 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 (véanse las secciones 4.3 y 4.4). Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

- Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante

de ácido fusídico sistémico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. Se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Ha habido informes de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación. 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 rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio clínico, se comunicó miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por 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). 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 superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

- 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).

- Niacina (ácido nicotínico)

Se han asociado raros casos de miopatía/rhabdomiólisis 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.

- 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 rhabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

- Rifampicina

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

administración concomitante de rifampicina.

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

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

- *Anticoagulantes orales:*

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambiase o se 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 contraindicada durante el embarazo (véase la sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina 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, Simvastatina NORMON no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Simvastatina NORMON debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (véase la sección 4.3 y 5.3).

Lactancia

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

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: insomnio.

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica.

Muy raras: pérdida de memoria.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos:

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

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos hepatobiliares:

Raras: hepatitis/ictericia.

Muy raras: insuficiencia hepática mortal y no mortal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia.

Muy raras: erupciones liquenoides medicamentosas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Muy raras: rotura muscular.

Frecuencia no conocida: tendinopatía, a veces complicada con rotura, miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras: ginecomastia.

Frecuencia no conocida: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: astenia.

En raras ocasiones, se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, 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.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: Reacción anafiláctica.

Trastornos oculares:

Raras: visión borrosa, alteración visual.

Exploraciones complementarias:

Raras: aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamyl transpeptidasa) (véase la sección 4.4. *Efectos hepáticos*), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK (véase la sección 4.4). Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas.

*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) (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

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

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol, el IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Niños y adolescentes (10-17 años de edad):

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10A A01.

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

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

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

En el Heart Protection Study (HPS), los efectos del tratamiento con simvastatina fueron evaluados en 20.536 pacientes (edad entre 40 y 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

muerres 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 isquémico 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. 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 $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento excepto la incidencia de miopatía que fue aproximadamente del 1,0 % en los pacientes tratados con simvastatina 80 mg, comparada con 0,02 % en los pacientes tratados con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue aproximadamente de 0,1 %.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

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

Ensayos clínicos en niños y adolescentes (de entre 10 y 17 años de edad)

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

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

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

La eficacia y seguridad de simvastatina a dosis superiores a 40 mg no se ha estudiado en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Tampoco se ha establecido la eficacia a largo plazo del

tratamiento con simvastatina en la infancia para reducir la morbi-mortalidad en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo. La farmacocinética de simvastatina se ha evaluado en adultos. No existen datos de farmacocinética en niños y adolescentes.

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (véanse las secciones 4.3 y 4.5). Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13% de la radioactividad se excretó en orina y el 60% en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en heces representa equivalentes de especialidad farmacéutica absorbida excretada en la bilis así como especialidad farmacéutica no absorbida. 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Simvastatina NORMON 10 mg, 20 mg y 40 mg comprimidos recubiertos con película: Almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, butilhidroxianisol (E-320), estearato de magnesio, ácido ascórbico, ácido cítrico anhidro, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), talco y macrogol 6000.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Simvastatina NORMON 10 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases de 28 ó 500 comprimidos (envase clínico), en blister de aluminio/ PVC.

Simvastatina NORMON 20 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases de 28 ó 500 comprimidos (envase clínico), en blister de aluminio/ PVC.

Simvastatina NORMON 40 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases de 28 ó 500 comprimidos (envase clínico), en blister de aluminio/ PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de valdecarrizo, 6 – 28760 TRES CANTOS – MADRID (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina NORMON 10 mg comprimidos recubiertos con película: N° Registro: 65.200.

Simvastatina NORMON 20 mg comprimidos recubiertos con película: N° Registro: 65.198.

Simvastatina NORMON 40 mg comprimidos recubiertos con película: N° Registro: 65.199.

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

Fecha de la primera autorización:

Simvastatina NORMON 10 mg comprimidos recubiertos con película: 5/Febrero/2003.

Simvastatina NORMON 20 mg comprimidos recubiertos con película: 5/Febrero/2003.

Simvastatina NORMON 40 mg comprimidos recubiertos con película: 5/Febrero/2003.

Renovación de la autorización:

Simvastatina NORMON 10 mg comprimidos recubiertos con película: 30/Noviembre/2007.

Simvastatina NORMON 20 mg comprimidos recubiertos con película: 30/Noviembre/2007.

Simvastatina NORMON 40 mg comprimidos recubiertos con película: 30/Noviembre/2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020.