

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Cuve 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Cuve 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Cuve 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Simvastatina Cuve 10 mg contiene:

Simvastatina (DOE) 10mg

Excipientes:

Almidón de maiz pregelatinizado: 10 mg, Butilhidroxianisol: 0,020 mg y lactosa monohidrato 65,730 mg.

Cada comprimido de Simvastatina Cuve 20 mg contiene:

Simvastatina (DOE) 20 mg

Excipientes:

Almidón de maiz pregelatinizado: 20 mg, Butilhidroxianisol: 0,040 mg y lactosa monohidrato 131,46 mg.

Cada comprimido de Simvastatina Cuve 40 mg contiene:

Simvastatina (DOE) 40 mg

Excipientes:

Almidón de maiz pregelatinizado: 40 mg, Butilhidroxianisol: 0,080 mg y lactosa monohidrato 262,920 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Simvastatina Cuve 10 mg: comprimidos recubiertos con película, de color rosáceo pálido, ovalados, biconvexos, ranurados y marcados en una cara con un "0" en cada una de las mitades y en la otra lisa.

Simvastatina Cuve 20 mg: comprimidos recubiertos con película de color rosáceo, ovalados, biconvexos y marcados en una cara con "20" y en la otra lisa.

Simvastatina Cuve 40 mg: comprimidos recubiertos con película de color rosáceo intenso, ovalados, biconvexos y marcados en una cara con "40" y en la otra lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CARDIOPATÍA CORONARIA

En pacientes con cardiopatía coronaria documentada e hipercolesterolemia moderada o grave, a pesar del tratamiento dietético, simvastatina está indicada, junto con la dieta, para:

- Disminuir el riesgo de muerte;

- Reducir el riesgo de muerte por causas coronarias y el riesgo de infarto miocárdico no fatal;
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios;
- Disminuir el riesgo de someterse a procedimientos de revascularización miocárdica (injerto de derivación de las arterias coronarias y angioplastia coronaria transluminal percutánea); y
- Enlentecer la progresión de la aterosclerosis coronaria, con una reducción del desarrollo de lesiones nuevas y de oclusiones totales nuevas.

HIPERLIPIDEMIA

Simvastatina está indicada junto con la dieta para la reducción del colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (apo-B) y triglicéridos (TG) elevados y aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta), cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas sea inadecuada.

Simvastatina, en consecuencia, disminuye los índices C-LDL/C-HDL y C-total/C-HDL.

Simvastatina también está indicada como coadyuvante a la dieta y otras medidas no dietéticas para reducir el C-total, C-LDL y apo-B, elevados, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica cuando la respuesta a esas medidas sean inadecuadas.

4.2 Posología y forma de administración

El paciente debe ingerir una dieta hipocolesterolemizante estándar antes de recibir simvastatina y debe seguirla durante el tratamiento con este fármaco.

CARDIOPATÍA CORONARIA

Los pacientes con cardiopatía coronaria deben recibir tratamiento con una dosis inicial de 20 mg/día, administrada en una dosis única vespertina. Si es necesario ajustar la dosis, debe hacerse a intervalos no inferiores a 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día administrados en dosis única vespertina.

Si el C-LDL disminuye por debajo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) o el C-total cae por debajo de 140 mg/dl (3,6 mmol/l), se debe considerar la reducción de la dosis de simvastatina.

HIPERLIPIDEMIA

La dosis inicial habitual es de 10 mg/día, administrados en dosis única por la noche. Los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada pueden ser tratados con una dosis inicial de 5 mg de simvastatina. Si es necesario ajustar la posología, debe hacerse tal y como se indicó anteriormente (véase 4.2. *Posología y forma de administración, cardiopatía coronaria*)

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA

Basándose en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosis recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 40 mg diarios por la noche u 80 mg diarios fraccionados en dos dosis de 20 mg cada una y una dosis de 40 mg por la noche. En estos pacientes, simvastatina debe ser utilizada como coadyuvante de otros tratamientos hipolipemizantes (p. ej. Aféresis de LDL) o si no se dispone de tales tratamientos.

TRATAMIENTO CONCOMITANTE

Simvastatina es eficaz administrada sola o en combinación con resinas secuestradoras de ácidos biliares.

En los pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina, fibratos o niacina y simvastatina, la posología máxima recomendada es de 10 mg/día (véase 4.4. *Advertencias y precauciones especiales de empleo*, *Efectos musculares* y 4.5. *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

POSOLOGÍA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

No debe ser necesario modificar la posología de simvastatina en pacientes con insuficiencia renal moderada, debido a que no se produce una excreción renal importante de este fármaco.

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 (véase 5.2. *Propiedades farmacocinéticas*).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Patología hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Terapia concomitante con el bloqueante de los canales del calcio del grupo tetralol mibefradil (véase 4.4. *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y 4.5. *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
- Embarazo y lactancia (véase también 4.6. *Embarazo y lactancia*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

EFECTOS MUSCULARES

Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa causan ocasionalmente miopatía, que se manifiesta en forma de dolor o debilidad muscular asociados con elevaciones notables de la creatina cinasa (CK) (> 10 veces el límite superior normal). En casos esporádicos se ha informado de rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. En el Scandinavian simvastatin Survival Study (4S), se produjo un caso de miopatía entre 1.399 pacientes que recibieron 20 mg/día de simvastatina y ningún caso en 822 pacientes que tomaron 40 mg al día durante una mediana de duración de 5,4 años. En dos estudios clínicos controlados de seis meses de duración, hubo un caso de miopatía entre 436 pacientes que tomaban 40 mg, y cinco casos entre 669 pacientes que recibían 80 mg. El riesgo de miopatía aumenta a causa del tratamiento concomitante con determinados fármacos, de los que algunos se excluyeron al diseñar estos estudios.

MIOPATÍA CAUSADA POR INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La incidencia y la gravedad de la miopatía aumentan a causa de la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con fármacos que pueden causar miopatía cuando se administran solos, como gemfibrozilo y otros fibratos, así como dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico).

Además, parece que los niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma aumentan el riesgo de miopatía. Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa son metabolizados por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CY3A4). Determinados fármacos que producen un efecto inhibitorio significativo con dosis terapéuticas sobre esta vía metabólica pueden elevar sustancialmente los niveles plasmáticos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y aumentar en consecuencia el riesgo de miopatía. Tales fármacos son ciclosporina, el bloqueante de los canales del calcio del grupo tetralol mibefradil, los azoles antifúngicos itraconazol, ketoconazol, los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y el antidepresivo nefazodona.

Reducción del riesgo de miopatía

1. Medidas generales

Debe advertirse a los pacientes que inicien un tratamiento con simvastatina del riesgo de miopatía e indicarles que informen de la aparición rápida e inexplicable de dolor, hipersensibilidad o debilidad musculares. Un nivel de CK superior a 10 veces el límite superior normal en un paciente con síntomas musculares inexplicables indica miopatía. Debe interrumpirse la terapia con simvastatina si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas musculares y los aumentos de la CK desaparecieron al retirar inmediatamente el tratamiento a los pacientes.

De los pacientes con rabdomiólisis, muchos tenían historiales médicos complicados. Algunos presentaban insuficiencia renal preexistente, por lo general a consecuencia de una diabetes de larga duración. En tales pacientes, se impone la precaución al elevar la dosis. De igual modo, puesto que no existen consecuencias adversas conocidas de la interrupción breve del tratamiento, debe interrumpirse la administración de simvastatina unos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier situación médica o quirúrgica aguda importante.

2. Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones farmacológicas (véase anteriormente)

Los médicos que consideren el tratamiento combinado con simvastatina y cualquiera de los fármacos causantes de interacción deben sopesar los beneficios y riesgos potenciales, y vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de cualquier signo y síntoma de dolor, hipersensibilidad o debilidad musculares, sobre todo durante los meses iniciales del tratamiento y durante cualquier periodo de elevación de la posología de cualquiera de los fármacos. En tales situaciones puede considerarse la realización de determinaciones periódicas de la CK, aunque no existe certeza de que tal vigilancia evite la miopatía.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina con fibratos o niacina a menos que sea probable que el efecto beneficioso de la alteración aún mayor de las concentraciones de lípidos compense el mayor riesgo que supone esta combinación de fármacos. Se han utilizado combinaciones de fibratos o niacina con dosis bajas de simvastatina sin que apareciera miopatía en estudios clínicos a corto plazo de tamaño reducido sometidos a vigilancia cuidadosa. La adición de estos fármacos a inhibidores de la HMG-CoA reductasa proporciona típicamente una escasa reducción adicional del colesterol LDL, si bien cabe obtener reducciones aún mayores de los triglicéridos y aumentos añadidos del C-HDL. Si debe utilizarse uno de estos fármacos con simvastatina, la experiencia clínica indica que el riesgo de miopatía es menor con niacina que con los fibratos.

En los pacientes que reciben ciclosporina, fibratos o niacina concomitantes, la dosis de simvastatina no debe superar por lo general 10 mg/día (véase 4.2. *Posología y forma de administración, Tratamiento concomitante*), ya que el riesgo de miopatía aumenta notablemente con las dosis superiores. No se recomienda la utilización simultánea de simvastatina con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona. Si no se dispone de una alternativa a un ciclo corto de tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina o claritromicina, se puede considerar la suspensión breve del tratamiento con simvastatina, dado que no se conocen reacciones adversas a largo plazo de la interrupción breve del tratamiento hipocolesterolemizante. El uso de mibefradil conjuntamente con simvastatina está contraindicado. Debe evitarse el uso concomitante con otros medicamentos calificados como dotados de un efecto inhibitorio sobre el citocromo CYP3A4 con dosis terapéuticas, a menos que los beneficios de la terapia combinada superen el aumento del riesgo.

EFFECTOS HEPÁTICOS

En los estudios clínicos efectuados se han producido aumentos persistentes (a más de tres veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos tratados con simvastatina. Cuando se interrumpía de modo temporal o definitivo la administración del fármaco a esos pacientes, los niveles de transaminasas solían descender lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia ni con otros signos o síntomas clínicos. No hubo indicios de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes presentaron resultados anómalos en las pruebas test de

función hepática (TFH) antes del tratamiento con simvastatina y/o consumían cantidades notables de alcohol.

En el 4S (véase 5.1. *Propiedades farmacodinámicas*), el número de pacientes con más de una elevación de transaminasas superior a 3 veces el límite superior normal, durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos de simvastatina y placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). La frecuencia de elevaciones únicas de SGPT a 3 veces el límite superior normal fue significativamente mayor en el grupo de simvastatina durante el primer año del estudio (20 vs. 8, $p=0,023$), pero no fue así posteriormente. Como consecuencia de las transaminasas elevadas, 8 pacientes interrumpieron el tratamiento en el grupo de simvastatina ($n=2.221$) y 5 en el grupo placebo ($n=2.223$). De los 1.986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con TFH normal basalmente, solo 8 (0,4%) desarrollaron elevaciones consecutivas en el TFH a más de 3 veces el límite superior normal o fueron retirados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5,4 años (media de seguimiento) del estudio. Todos los pacientes en este estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; en el 37% se aumentó a 40 mg.

En 2 estudios clínicos controlados en 1.105 pacientes, la incidencia al sexto mes de la elevación persistente de las transaminasas hepáticas considerada relacionada con el fármaco fue de 0,7% y 1,8% para las dosis de 40 y 80 mg, respectivamente.

Se recomienda la realización de TFH antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento (por ejemplo, semianualmente), durante el primer año de tratamiento o hasta un año después del último ajuste de la dosis, en todos los pacientes. Cuando la dosis se ajusta a 80 mg se les debe realizar a los pacientes una prueba adicional a los 3 meses. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas en quienes deben repetirse las determinaciones en breve plazo, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración del fármaco cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta tres veces el límite superior normal.

Este fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol o con antecedentes de patología hepática. Las enfermedades hepáticas activas o las elevaciones inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones al uso de simvastatina.

Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior normal) 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.

Evaluaciones oftálmicas

En ausencia de cualquier tratamiento farmacológico, es de esperar un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo como resultado del envejecimiento. Los datos a largo plazo, actuales, obtenidos en los ensayos clínicos no indican la existencia de ningún efecto adverso de simvastatina sobre el cristalino de los seres humanos.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este fármaco en los niños.

En el momento actual no se recomienda el uso pediátrico de simvastatina.

Ancianos

En pacientes de más de 65 años que han recibido simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, valorada mediante la reducción del C-total y C-LDL, parece similar a la observada en el conjunto de la población, y no existe un aumento aparente de la frecuencia de hallazgos adversos clínicos ni analíticos.

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Diabetes Mellitus

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Gemfibrozilo y otros fibratos, dosis hipolipemiantes (3 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico):

Estos fármacos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran simultáneamente con simvastatina, posiblemente debido a que pueden producir miopatía cuando se administran solos (véase 4.4. *Advertencias y precauciones especiales de empleo, Efectos musculares*). No hay pruebas que indiquen que estos agentes afecten a la farmacocinética de simvastatina.

Interacciones con CYP3A4:

Simvastatina no tiene actividad inhibitoria de la CYP3A4; por lo tanto, no es de esperar que afecte a las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por CYP3A4 (véase 5.2.

Propiedades farmacocinéticas). No obstante, la propia simvastatina es un sustrato para la CYP3A4, Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar el riesgo de miopatía incrementando las concentraciones plasmáticas de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con simvastatina. Estos fármacos son ciclosporina, mibefradil, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona (véase 4.4. *Advertencias y precauciones de empleo, Efectos musculares*).

El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo habitual (un vaso de 250 mL al día) es mínimo (aumento del 13 % de la actividad inhibitoria plasmática de la HMG-CoA reductasa determinada mediante el área bajo la curva de concentración frente a tiempo) y carece de relevancia clínica. No obstante, cantidades muy grandes (más de un litro al día) aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con simvastatina y deben evitarse (véase 4.4. *Advertencias y precauciones de empleo, efectos musculares*).

Derivados de la cumarina

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/día de simvastatina potenciaron en grado moderado 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. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y muy frecuentemente al principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurren 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 interrumpiera, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Propranolol

No se han producido en voluntarios sanos interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas clínicamente significativas con la administración concomitante de dosis únicas de simvastatina y propranolol.

Digoxina

La administración concomitante de simvastatina y digoxina en voluntarios sanos produjo una ligera elevación (menos de 0,3 ng/mL) de las concentraciones plasmáticas del fármaco (determinadas mediante radioinmunoensayo de digoxina) en comparación con las halladas tras la administración concomitante de placebo y digoxina.

Otros tratamientos concomitantes

En los estudios clínicos, simvastatina se utilizó de forma concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), betabloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio (excepto mibefradil), diuréticos e inhibidores de la prostaglandina sintetasa sin que se observaran signos de interacciones adversas clínicamente significativas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La simvastatina está contraindicada durante el embarazo.

La aterosclerosis es un proceso crónico, por lo que la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener una repercusión escasa sobre el resultado del tratamiento a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Además, el colesterol y otros productos de la vía biosintética del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y membranas celulares. Debido a la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA, como simvastatina, de disminuir la síntesis de colesterol y, posiblemente, otros productos de la vía biosintética del colesterol, simvastatina está contraindicada durante el embarazo. Solamente se debe administrar simvastatina a mujeres en edad fértil, cuando exista una alta improbabilidad de que queden embarazadas. Si la paciente se queda embarazada mientras está tomando simvastatina, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente y la paciente deberá ser advertida del posible riesgo para el feto.

Se han recibido algunas comunicaciones de anomalías congénitas en lactantes cuyas madres recibieron tratamiento durante el embarazo con inhibidores de HMG-CoA reductasa (véase 4.3. *Contraindicaciones*). En un análisis de aproximadamente 100 embarazos eventualmente vigilados de mujeres expuestas a simvastatina u a otro inhibidor estructuralmente relacionado con la HMG-CoA reductasa, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/alumbramiento de un mortinato, no excedió lo que se anticiparía en la población general. Como no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no existe un beneficio aparente con la terapia de simvastatina durante el embarazo, deberá discontinuarse el tratamiento tan pronto se detecte el embarazo.

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres tratadas con simvastatina no deben criar al pecho a sus hijos (véase 4.3. *Contraindicaciones*).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Simvastatina, a las dosis terapéuticas recomendadas, no afecta la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de los efectos secundarios han sido leves y transitorios. Menos del 2 % de los pacientes se interrumpieron en los estudios clínicos controlados debido a efectos secundarios atribuibles a simvastatina.

En los estudios clínicos controlados antes de la comercialización, los efectos secundarios aparecidos con una frecuencia igual o superior al 1 % que fueron considerados por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionados con el fármaco fueron: dolor abdominal, estreñimiento y flatulencia. Otros efectos secundarios que ocurrieron en un 0,5 a 0,9 % de los pacientes fueron astenia y cefaleas.

Se ha informado de la aparición de miopatía en casos excepcionales.

En el 4S (véase *5.1. Propiedades farmacodinámicas*), efectuado en 4.444 pacientes tratados con 20-40 mg/día de simvastatina (n=2.221) o placebo (n=2.223), los perfiles de seguridad y tolerabilidad fueron comparables en los grupos de tratamiento durante la mediana de 5,4 años del estudio.

En ensayos clínicos no controlados o con el uso una vez comercializado el producto se han notificado los siguientes efectos secundarios adicionales: náuseas, diarrea, erupción cutánea, dispepsia, prurito, alopecia, mareos, calambres musculares, mialgias, pancreatitis, parestesias, neuropatía periférica, vómitos y anemia. En raras ocasiones han ocurrido casos de rabdomiólisis y hepatitis/ictericia. Se ha comunicado de forma excepcional un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome lupoide, polimialgia reumática, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Hallazgos de las pruebas de laboratorio

De forma infrecuente se han comunicado aumentos notables y persistentes de las transaminasas séricas. Se han comunicado aumentos de la fosfatasa alcalina y g-glutamyl transpeptidasa. Las anomalías de las pruebas de función hepática han sido por lo general leves y transitorias. Se han notificado elevaciones de los niveles séricos de la CK, derivadas del músculo esquelético (véase *4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Se ha informado de:

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

4.9 Sobredosis

Se han registrado algunos casos de sobredosis; ningún paciente sufrió síntomas específicos, y todos los afectados se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima ingerida fue de 450 mg. En estos casos deben adoptarse las medidas generales, y es preciso vigilar la función hepática. En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: 91- 562 04 20.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10AA01 Simvastatina

La simvastatina es un fármaco hipolipemiante derivado sintéticamente de un producto de fermentación de *Aspergillus terreus*.

Después de la ingestión oral, simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza a la forma β -hidroxiácido correspondiente. Este es un metabolito principal y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol. Los estudios clínicos demuestran que simvastatina es eficaz para reducir las concentraciones de C-total, C-LDL, TG y colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (CVLDL) y aumentar las de C-HDL en formas de hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar y en la hiperlipemia mixta cuando el colesterol elevado es motivo de preocupación y la dieta sola no ha sido suficiente. Se observaron respuestas notables en un plazo de dos semanas y las respuestas terapéuticas máximas aparecen en 4-6 semanas. La respuesta se mantiene mientras se sigue el tratamiento. Cuando se suspende la administración de simvastatina, las concentraciones de colesterol y lípidos vuelven a los valores previos al tratamiento.

En estudios realizados en animales, después de la administración oral, simvastatina tenía una elevada selectividad para el hígado, en el que alcanzaba concentraciones substancialmente más elevadas que en otros tejidos no diana. Simvastatina es sometida a una amplia extracción de primer paso en el hígado, el principal lugar de acción, con excreción posterior del fármaco en la bilis. Se ha comprobado que la exposición sistémica de la forma activa de simvastatina en el hombre es inferior al 5 % de la dosis oral. De ésta, el 95 % se une a las proteínas plasmáticas humanas.

Simvastatina es un inhibidor específico de la HGM-CoA reductasa, enzima que cataboliza la conversión de HGM-CoA a mevalonato. No obstante, a dosis terapéuticas, la enzima no se bloquea por completo, permitiendo la disponibilidad de cantidades de mevalonato necesarias biológicamente.

Debido a que la conversión de HGM-CoA a mevalonato es un paso inicial de la vía sintética del colesterol, no es de esperar que el tratamiento con simvastatina origine una acumulación de esteroides potencialmente tóxicos. Además, la HGM-CoA se metaboliza rápidamente de nuevo a acetyl-CoA, que participa en muchos procesos biosintéticos del organismo.

Aunque el colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroideas, no se ha demostrado que simvastatina tenga ningún efecto sobre la esteroidogénesis. No originó aumento de la litogénesis biliar y, por lo tanto, no es de esperar un aumento de los cálculos biliares.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de las VLDL y se cataboliza predominantemente a través del receptor de la LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de disminución de LDL de simvastatina puede implicar la reducción de la concentración de colesterol VLDL y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apo-B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Dado que cada una de las partículas de LDL contiene una molécula de apo-B y que hay poca apo-B en el resto de las lipoproteínas, esto indica que simvastatina no sólo origina una pérdida de colesterol a partir de la LDL, sino que también reduce la concentración de las partículas LDL. Además, simvastatina aumenta el CHDL y reduce los triglicéridos plasmáticos. Como resultado de estos cambios, se reducen los cocientes entre C-total y C-HDL, y entre C-LDL y C-HDL.

La implicación del colesterol LDL en la aterogénesis ha sido bien documentada en estudios clínicos y anatomopatológicos, así como en muchos experimentos en animales. Estudios epidemiológicos han establecido que el C-LDL elevado y el C-HDL descendido son, ambos, factores de riesgo de cardiopatía coronaria.

En la Tabla I se muestran los resultados de 3 estudios diferentes que describen la respuesta a la dosis de simvastatina en los pacientes con hipercolesterolemia primaria.

Tabla I
Respuesta a la Dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia primaria
(Cambio porcentual medio respecto al valor basal tras 6 -24 semanas)

Tratamiento	N	Colesterol total	Colesterol	Colesterol	Triglicéridos*
-------------	---	------------------	------------	------------	----------------

			LDL	HDL	
Estudio comparativo con dosis más bajas					
Simvastatina 5 mg**	109	-19	-26	10	-12
Simvastatina 10 mg**	110	-23	-30	12	-15
Estudio escandinavo de supervivencia con simvastatina					
Placebo	2,223	-1	-1	0	3
20 mg**	2,221	-28	-38	8	-15
Estudio comparativo con dosis más altas					
Simvastatina 40 mg**	433	-31	-41	9	-18
Simvastatina 80 mg**	664	-36	-47	8	-24

*Mediana del cambio porcentual

** Por la noche

Un tercio de los pacientes obtuvieron una reducción del 53% o más del C-LDL con la dosis de 80 mg. El porcentaje de reducción del C-LDL fue esencialmente independiente del nivel basal. En cambio, el porcentaje de reducción de los TG si guardaba relación con su nivel basal. De los 664 pacientes tratados aleatoriamente con 80 mg, 475 pacientes con TG en plasma $\leq 2,25$ mmol/l (200 mg/dl) tuvieron una reducción media del 21%, mientras que en 189 pacientes con hipertrigliceridemia ($> 2,25$ mmol/l) la reducción media de los TG fue del 36%. En estos estudios, se excluyeron los pacientes con TG $> 4,0$ mmol/l (350 mg/dl).

En un estudio aleatorizado cruzado con tres períodos, se trataron 130 pacientes con hipertrigliceridemia combinada (C-LDL > 130 mg/dl y TG: 300-700 mg/dl) con placebo, 40 y 80 mg/día de simvastatina durante 6 semanas. De forma dependiente de la dosis, los 40 y 80 mg/día de simvastatina disminuyeron el C-LDL medio en un 29% y un 36%, respectivamente (placebo, 2%) y la mediana de las concentraciones de TG en un 28% y un 33% (placebo: 4%) y aumentaron el C-HDL medio en un 13% y un 16% (placebo: 3%) y la apolipoproteína A-I en un 8% y un 11% (placebo: 4%)

En un estudio clínico controlado, 12 pacientes de 15-39 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica recibieron 40 mg diarios de simvastatina en una sola dosis o en tres dosis fraccionadas, u 80 mg al día fraccionados en tres dosis. Las reducciones medias del colesterol LDL con las dosis de 40 mg y 80 mg fueron de 14% y 25%, respectivamente. En un paciente sin función de los receptores de C-LDL, la reducción el C-LDL fue del 41% con la dosis de 80 mg.

En el 4S se valoró el efecto de simvastatina sobre la mortalidad total en 4.444 pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y un nivel basal de C-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 y las pautas terapéuticas habituales y además con 20-40 mg/día de simvastatina (n=2.221) o placebo (n=2.223) durante una mediana de 5,4 años. Durante el estudio, el tratamiento con simvastatina dio lugar a disminuciones medias del C-total, C-LDL y TG del 25%, 3% y 10%, respectivamente, y a un aumento medio del C-HDL del 8%.

Simvastatina redujo el riesgo de muerte en un 30%, $p = 0,0003$ (182 fallecimientos en el grupo de simvastatina frente a 256 en el grupo de placebo). El riesgo de muerte por cardiopatía coronaria se redujo en un 42%, $p=0,00001$ (111 frente a 189). Simvastatina también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por cardiopatía coronaria más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34%, $p < 0,00001$ (431 pacientes frente a 622 pacientes con uno o más episodios). El riesgo de presentar un IM no fatal diagnosticado hospitalariamente disminuyó en un 37%. Simvastatina redujo el riesgo de tener que someterse a procedimientos de revascularización miocárdica (injerto de derivación de las arterias coronarias y angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 37%, $p < 0,00001$ (252 pacientes frente a 383 pacientes). Además, simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal (ictus y ataques isquémicos transitorios) en un 28% ($p=0,003$, 75 vs.102 pacientes). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la mortalidad no

cardiovascular. Simvastatina redujo el riesgo de episodios coronarios mayores en grado similar en toda la gama de valores basales de C-total y C-LDL.

El riesgo de muerte en pacientes con ³ 60 años de edad disminuyó en un 27% y en pacientes menores de 60 años de edad en un 37% ($p < 0,01$ en ambos grupos de edad). No se pudo valorar de forma adecuada el efecto de simvastatina sobre la mortalidad femenina, debido a que sólo fallecieron 53 mujeres. Sin embargo, simvastatina disminuyó en un 34% ($p = 0,012$, 60 mujeres frente a 91 mujeres con uno o más episodios) el riesgo de presentar episodios coronarios importantes. En pacientes con diabetes mellitus el riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en un 55%, $p=0,002$ (24 *versus* 44 pacientes).

En un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo efectuado en 404 pacientes en el que se utilizó angiografía coronaria cuantitativa, simvastatina retrasó la progresión de la aterosclerosis coronaria y redujo el desarrollo de lesiones nuevas y oclusiones totales nuevas, mientras que las lesiones ateroscleróticas coronarias empeoraron de modo continuo durante un plazo de cuatro años en los pacientes tratados con las medidas habituales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al β -hidroxiácido correspondiente, L-654.969, que es un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA reductasa es la base para el ensayo en los estudios farmacocinéticos de los metabolitos β -hidroxiácido (inhibidores activos) y, después de la hidrólisis de la base, de los inhibidores activos y latentes (inhibidores totales). Ambos se determinan en el plasma después de la administración de simvastatina.

En un estudio de eliminación llevado a cabo con simvastatina marcada con ¹⁴C, se administraron 100 mg (20 μ Ci) del fármaco en cápsulas (5 x 20 mg) y se obtuvieron muestras de sangre, orina y heces. El 13 % de la radiactividad se recuperó en la orina, y el 60 % en las heces. Esta última cifra representa los equivalentes del fármaco absorbido excretados en la bilis, junto con el fármaco no absorbido. Se recuperó en la orina menos del 0,5 % de la dosis como inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En el plasma, los inhibidores suponen el 14 y el 28% (inhibidores activos y totales) del ABC de la radiactividad total, lo que indica que la mayoría de las especies químicas presentes eran inactivas o inhibidores débiles.

Tanto simvastatina como L-654.969 se unen a las proteínas plasmáticas (95 %). Los principales metabolitos de simvastatina presentes en el plasma humano son L-654.969 y cuatro metabolitos activos adicionales. La biodisponibilidad de L-654.969 para la circulación sistémica tras la administración de una dosis oral de simvastatina se estimó utilizando una dosis de referencia de L-654.969 administrada por vía intravenosa; se halló que el valor era inferior al 5 % de la dosis. Por analogía con el modelo del perro, simvastatina se absorbe adecuadamente y es objeto de una amplia extracción de primer paso en el hígado, el lugar fundamental de acción, con excreción posterior en la bilis. En consecuencia, la disponibilidad del fármaco activo en la circulación general es baja.

En estudios de proporcionalidad de dosis en los que se utilizaron dosis de 5, 10, 20, 60, 90 y 120 mg de simvastatina no se produjo una desviación sustancial de la linealidad del ABC de los inhibidores en la circulación general con el aumento de la dosis. En comparación con el estado de ayuno, el perfil plasmático de los inhibidores no se modificó cuando se administró simvastatina inmediatamente antes de una comida de prueba.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró la inexistencia de acumulación del fármaco después de varias dosis. En todos los estudios farmacocinéticos anteriores, la concentración plasmática máxima de los inhibidores se produjo de 1,3 a 2,4 horas después de la dosis.

En un estudio efectuado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una sola dosis de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado fueron aproximadamente dos veces superiores a las existentes en voluntarios sanos.

En un estudio con 12 voluntarios sanos, simvastatina, a la dosis máxima de 80 mg, no tuvo efecto sobre el metabolismo de midazolam y eritromicina, sustratos sonda de CYP3A4. Esto indica que simvastatina no es un inhibidor de la CYP3A4 y que, por lo tanto, no es de esperar que afecte a las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por la CYP3A4.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Simvastatina tiene un amplio margen de seguridad (DL50 por vía oral, aproximadamente 3,8 g/kg en el ratón y de aproximadamente 5 g/kg en la rata).

La administración de dosificaciones elevadas de simvastatina y de sus análogos a diversas especies de animales ha revelado diversos cambios en varios tejidos, como era de esperar a causa de las altas dosis empleadas, de la potencia de estos fármacos para inhibir la síntesis de mevalonato, y del papel esencial de la enzima inhibida para mantener la homeostasis celular. Los extensos datos obtenidos sobre varios de esos cambios indican que éstos representan una exageración del efecto bioquímico de los citados fármacos en la porción superior de la curva dosis/respuesta. Así, se ha comprobado que tanto los cambios morfológicos en el hígado de la rata como la hiperplasia del epitelio escamoso del preestómago de la rata y del ratón y la hepatotoxicidad en el conejo están directamente relacionados con la inhibición de la HMG-CoA reductasa.

En un estudio se observó necrosis muscular en ratas que recibieron 90 mg/kg de simvastatina dos veces al día, pero ésta es una dosificación mortal en esos animales.

Toxicidad Sobre la Reproducción y el Desarrollo

A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, la simvastatina no produjo ninguna malformación fetal ni tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

Otros estudios han demostrado que la inhibición de la HMG-CoA reductasa puede ocasionar malformaciones fetales, al parecer por disminuir la disponibilidad de ácido mevalónico para el feto en desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, butilhidroxianisol (E320), ácido ascórbico, ácido cítrico, sílice coloidal anhidra, talco, estearato de magnesio.

Recubrimiento: hipromelosa, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), citrato de trietilo, dióxido de titanio (E171), povidona.

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Periodo de validez

36 meses-

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases alveolares de PVC-PVDC/Al.

Simvastatina Cuve 10 mg comprimidos recubiertos EFG se presenta en envases de 28 comprimidos.

Simvastatina Cuve 20 mg comprimidos recubiertos EFG se presenta en envases de 28 comprimidos.

Simvastatina Cuve 40 mg comprimidos recubiertos EFG se presenta en envases de 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fraccionar el comprimido ranurado de 10 mg si se necesita obtener una dosificación inicial de 5 mg.

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 PÉREZ GIMÉNEZ, S.A.

Ctra. A-431 Km.19

14720 Almodóvar del Río (Córdoba) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina Cuve 10 mg comprimidos recubiertos EFG: 66171

Simvastatina Cuve 20 mg comprimidos recubiertos EFG: 66172

Simvastatina Cuve 40 mg comprimidos recubiertos EFG: 66173

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

Junio de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2012