

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Bexal 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Bexal 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Simvastatina Bexal 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de simvastatina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene: 90,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de simvastatina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene: 58,2 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de simvastatina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene: 116,4 mg de lactosa (como monohidrato).

.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Simvastatina Bexal 10 mg son comprimidos recubiertos de color rosa claro, ovales, ranurados, convexos y marcados con “SIM 10” en una de sus caras.

Simvastatina Bexal 20 mg son comprimidos recubiertos de color naranja, ovales, biconvexos, ranurados por las dos caras y marcados con “20” en una de sus caras.

Simvastatina Bexal 40 mg son comprimidos recubiertos de color marrón rojizo, ovales, biconvexos, ranurados por las dos caras y marcados con “40” en una de sus caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

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 (HoFH) como un complemento a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) o si estos tratamientos no son adecuados.

Prevención cardiovascular

Reducción de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como

tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El intervalo de dosis es de 5-80 mg/día de simvastatina administrado vía oral en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, se deberán realizar en 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 sólo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y 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 estándar para reducir el colesterol, continuándola durante el tratamiento con simvastatina. La dosis normal de inicio es de 10-20 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45%) pueden empezar con 20-40 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, se deberán realizar como se ha especificado anteriormente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

En base a los resultados del estudio clínico controlado, la dosis de inicio recomendada es 40 mg/día de simvastatina por la noche. Simvastatina se debe utilizar como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej. aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

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

Prevención cardiovascular

La dosis normal de simvastatina 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 con medicamentos se puede iniciar simultáneamente con dieta y ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, se deberán realizar como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante

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

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

Insuficiencia renal

No debería ser necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se debe considerar cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, se deben administrar con precaución.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

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

El rango de dosis recomendado es de 10-40 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. Las dosis se deben individualizar y ajustar para obtener los valores óptimos según las recomendaciones pediátricas de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1). Los ajustes de dosis se deben hacer en intervalos de 4 semanas o más.

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

Forma de administración

Simvastatina se administra por vía oral. Simvastatina se puede administrar como una dosis única por la noche.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (agentes 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 y medicamentos que contienen cobicistat) (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5).
- En pacientes con HoFH, la administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 40 mg de simvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/ Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor muscular, sensibilidad o debilidad musculares con valores de la creatinina kinasa (CK) diez veces por encima del límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (es decir, niveles elevados de simvastatina y simvastatina ácida en plasma), que

pueden ser debidos, en parte, a la interacción de medicamentos que interfieren con el metabolismo de simvastatina y/o rutas de transporte (ver sección 4.5).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, en 24.747 pacientes (aproximadamente el 60%) que formaron parte de estudios con una duración media de al 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 ensayos clínicos en los que pacientes con historial de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina a dosis de 80 mg/día (con una duración media de 6,7 años) la incidencia de miopatía fue aproximadamente de un 1,0 % comparado con el 0,02% en pacientes tratados con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de esos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de los casos de miopatía en los años siguientes fue de un 0,1% (ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman 80 mg de simvastatina comparado con otros tratamientos con estatinas con eficacia similar en la disminución de los niveles de colesterol LDL. Por lo tanto, sólo se debe utilizar dosis de 80 mg de simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia grave y con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han logrado alcanzar sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen a los riesgos potenciales. En pacientes que toman dosis de 80 mg de simvastatina para los que es necesario un tratamiento con un medicamento con el que interaccione, se debe utilizar una dosis menor de simvastatina o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor posibilidad de interacciones farmacológicas (ver “Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos” y las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

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

Reducción de la función de las proteínas de transporte

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

Los pacientes portadores del alelo del gen SLCO1B1 (c.521T> C), que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica a simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo de dosis altas (80 mg) de simvastatina relacionados con miopatía es de aproximadamente 1% en general, sin pruebas genéticas. Según los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo homocigoto C (también llamado CC) en tratamiento con 80 mg tienen un riesgo del 15% de miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigotos (TC) es del 1,5%. El riesgo correspondiente a los pacientes que tienen el genotipo más común (TT) es de 0,3% (ver sección 5.2). Cuando esté disponible, la genotipificación para la presencia del alelo C se debe considerar como parte de la evaluación de riesgo-beneficio antes de prescribir 80 mg de simvastatina en pacientes individuales y

evitar altas dosis en los portadores del genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipado no excluye que pueda ocurrir una miopatía

Determinación de la creatinina kinasa

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

Antes del tratamiento

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

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

- pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años)
- sexo femenino,
- insuficiencia renal
- hipotiroidismo no controlado
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- alcoholismo.

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

Mientras dure el tratamiento

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

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

Si los síntomas desaparecen y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar reiniciar el tratamiento con estatina o iniciar el de una estatina alternativa con la dosis más baja y bajo estrecha vigilancia.

Se ha observado una tasa más alta de miopatías en pacientes tratados con dosis de 80 mg (ver sección 5.1). Se recomienda realizar medidas periódicas de CK puesto que pueden ser útiles para identificar casos subclínicos de miopatías. Sin embargo, no existe garantía de que estos seguimientos prevengan de miopatía.

El tratamiento con simvastatina se debe interrumpir temporalmente varios días antes de cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

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

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

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo, o diltiazem con ciertas dosis de simvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5). El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede incrementar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas (ver sección 4.5). Para pacientes con HoFH, este riesgo puede verse incrementado por el uso concomitante de lomitapida con simvastatina.

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 (agentes que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, se debe suspender el tratamiento con simvastatina (y considerar el uso de una estatina alternativa) durante el ciclo de tratamiento. Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con otros inhibidores de la CYP3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con gemfibrozilo (ver sección 4.3). Debido al elevado riesgo de miopatía y rabdomiólisis, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que tomen simvastatina con otros fibratos, exceptuando fenofibrato. (Ver secciones 4.2 y 4.5). Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos medicamentos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Simvastatina no se debe administrar conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento de ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se

debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de simvastatina y ácido fusídico se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Se debe evitar el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona, amlodipino verapamilo o diltiazem.

En pacientes con HoFH, se debe evitar el uso combinado de simvastatina a dosis superiores a 40 mg al día con lomitapida (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Los pacientes que toman otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre el CYP3A4 concomitantemente con simvastatina, particularmente a las dosis más altas de simvastatina, pueden tener un riesgo elevado de miopatía.

Cuando se administra simultáneamente simvastatina con un inhibidor moderado del CYP3A4 (agentes que aumentan AUC aproximadamente 2 a 5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. Para ciertos inhibidores moderados del CYP3A4, por ejemplo diltiazem, se recomienda una dosis máxima de 20 mg de simvastatina (ver sección 4.2).

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (PRCM). La administración concomitante de inhibidores de PRCM (p. ej., elbasvir y grazoprevir) pueden llevar a concentraciones plasmáticas incrementadas de simvastatina y a un riesgo incrementado de miopatía, por tanto, se debe considerar un ajuste de la dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. La co-administración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado, aun así, **la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg al día en pacientes que reciben medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir** (ver sección 4.5).

Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y modificadores de lípidos (dosis ≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aunque cualquiera de ellos pueda causar miopatía cuando se administran solos.

En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) con pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo beneficio en los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificadores de lípidos (≥ 1 g / día) de niacina (ácido nicotínico). Por tanto, los médicos que consideren el tratamiento concomitante de simvastatina y modificadores de lípidos (dosis ≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o de otros productos que contengan niacina deben valorar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de tratamiento y cuando se aumente la dosis de cualquiera de ellos.

Además, en este ensayo, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,24% para los pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba / simvastatina 10 mg/40 mg en comparación con el 1,24% para los pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba / simvastatina 10 mg/40 mg coadministrada con ácido nicotínico / laropiprant 2.000 mg / 40 mg de liberación modificada. Dado que la

única población asiática evaluada en este ensayo clínico era china, ya que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos que en pacientes no chinos, la coadministración de simvastatina con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g / día) de niacina (ácido nicotínico) no se recomienda en pacientes asiáticos.

Acipimox está estructuralmente relacionado con niacina. Aunque acipimox no se ha estudiado, el riesgo de efectos tóxico musculares relacionados es similar a niacina.

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ($a > 3$ x LSN) de las transaminasas séricas en algunos 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 descendieron 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 a 80 mg y posteriormente de forma periódica (p.ej. semestralmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas séricas, y a estos pacientes, se les debe repetir las mediciones de inmediato y posteriormente realizarlas con mayor frecuencia. Se debe interrumpir la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta 3 x LSN. Se debe tener en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT y de la CK puede indicar miopatía (ver más arriba Miopatía/Rabdomiólisis).

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

Este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas (< 3 x LSN) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron al poco tiempo de comenzar el 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, con riesgo de desarrollar diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia en los que se recomienda tratamiento para la diabetes. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas y 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 se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en 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 se debe interrumpir.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de simvastatina han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado realizado en varones adolescentes en estadio II de Tanner y superiores y en adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con simvastatina fue, en general, similar a la de los pacientes tratados con placebo. **No se evaluaron dosis superiores a 40 mg en esta población.** En este estudio 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 adolescentes del sexo femenino (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1.). Se deberá aconsejar 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 en períodos >48 semanas en pacientes de edad <18 años y 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 prepúberales ni en niñas antes de la menarquia.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa de Lapp deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

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

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (ver abajo *Interacciones farmacocinéticas* y en secciones 4.3 y 4.4). Cuando simvastatina y fenofibrato se administran concomitantemente, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada medicamento. No hay suficientes datos disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos. En raras ocasiones se han

asociado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en tratamientos concomitantes con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Medicamentos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
<i>Inhibidores potentes de la CYP3A4:p.ej.:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa delVIH (p.ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con simvastatina
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No sobrepasar los 10 mg de simvastatina al día
Ácido fusídico	No se recomienda con simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	Para pacientes asiáticos, no se recomienda con simvastatina.
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	No sobrepasar los 20 mg de simvastatina al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder los 40 mg de simvastatina al día.
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma simvastatina

Efecto de otros medicamentos sobre simvastatina

Interacciones que afectan a inhibidores del CYP3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis debido al incremento de la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. Se observó un incremento de más de diez veces en los pacientes expuestos al tratamiento con simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido) al administrar ésta concomitantemente con itraconazol. Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en los pacientes expuestos a simvastatina ácida.

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

Fluconazol

Con frecuencia rara se han notificado casos de rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y fluconazol (ver sección 4.4).

Ciclosporina

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

Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha observado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida es probablemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4 y/o OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozilo

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

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía se puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto si es farmacocinética como farmacodinámica o ambas) es desconocido. Se han comunicado casos de rabdomiólisis (incluyendo casos fatales) en pacientes recibiendo esta combinación.

La coadministración de esta combinación puede producir un incremento en las concentraciones plasmáticas de ambos agentes. Si el tratamiento sistémico con ácido fusídico es necesario, el tratamiento con simvastatina se debe suspender durante el tratamiento con ácido fusídico **Ver también sección 4.4.**

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio clínico, se notificó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona.

Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueantes de los canales de Calcio

Verapamilo

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

Diltiazem

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis incrementa 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 a 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 tratamiento concomitante con diltiazem.

Amlodipino

Los pacientes en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina tienen un riesgo incrementado de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con amlodipino provocó un incremento en 1.6 veces de la exposición a simvastatina ácida. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg diarios en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con amlodipino.

Lomitapida

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis puede incrementarse por una administración concomitante de lomitapida con simvastatina (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, en pacientes con HoHF, la dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores moderados de CYP3A4

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

Inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1

Simvastatina ácida es un sustrato de la proteína de transporte OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1 pueden llevar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un incremento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (PRCM)

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la PRCM, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir, puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un incremento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.2 y 4.4).

Niacina (ácido nicotínico)

Raramente se han asociado casos de miopatía y rhabdomiólisis con simvastatina en tratamiento concomitante con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico). En un ensayo farmacocinético, la administración concomitante de una dosis única de 2 mg ácido nicotínico de liberación prolongada con simvastatina 20 mg causó un ligero aumento del AUC de simvastatina y simvastatina ácida y 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 aumentó 7 veces 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, se debe evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina

Ha habido casos de miopatía y rhabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina, en pacientes con insuficiencia renal. Se aconseja un estrecho seguimiento médico de los pacientes que tomen esta combinación.

Rifampicina

Dado que rifampicina es un potente inductor de CYP3A4, los pacientes con un tratamiento de larga duración con rifampicina (p.ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden sufrir pérdida de eficacia de simvastatina. En un ensayo farmacocinético en voluntarios sanos, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuyó 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 sanos y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, 20-40mg/día de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas en el 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, se debería repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no ha sido asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas por la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un estudio de unos 200 embarazos a los que se les administró, durante el primer trimestre, simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue similar a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más 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 medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, simvastatina no se debe utilizar en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con simvastatina se debe suspender durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre los efectos de simvastatina en la fertilidad en humanos . Simvastatina no tiene efecto en la fertilidad de ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Simvastatina no influye o su influencia 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 durante la experiencia postcomercialización.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las siguientes reacciones adversas, que se han comunicado durante ensayos clínicos y/o uso post-comercialización, son clasificadas en base a una evaluación de sus índices de incidencia en estudios clínicos, controlados a largo plazo con placebo, incluyendo el HPS y el 4S con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente(ver sección 5.1). Para el HPS, solo se registraron reacciones adversas graves además de mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. Para el 4S, se registraron todas las reacciones adversas indicadas más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina en estos estudios fueron menores o similares a los de placebo, y si se notificaron casos espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como “raros”.

En el HPS (ver sección 5.1) se incluyeron 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n= 10.269) o placebo (n= 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con

simvastatina 40 mg y pacientes tratados con placebo durante una media de 5 años de estudio. Los índices de suspensión debido a reacciones adversas fueron similares (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. Presentaron transaminasas elevadas(>3 x LSN confirmado al repetir la prueba) el 0,21% (n= 21) de los pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con el 0,09% (n=9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros: anafilaxis
Trastornos psiquiátricos	Muy raros: insomnio No conocida: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Raros: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica Muy raros: deterioro de la memoria*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Raros: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Raros: hepatitis/íctericia Muy raros: Fallo hepático mortal y no fatal.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Raros: erupción cutánea, prurito, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raros: miopatía**(incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo (ver sección 4.4), mialgia, calambres musculares. Frecuencia no conocida: tendinopatía, complicada a veces con roturas Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) ***** (ver sección 4.4).
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida: disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raros: astenia, síndrome de hipersensibilidad*****
Exploraciones complementarias	Raros: aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamil transpeptidasa) (ver sección 4.4 efectos hepáticos), fosfatasa alcalina elevada; aumento de los niveles séricos de la CK (ver sección 4.4).*****

*Tras la comercialización, confrecuencia rarase ha notificado 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 de los síntomas (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (media de 3 semanas).

**En un ensayo clínico, la miopatía se notificó frecuentemente en pacientes en tratamiento con simvastatina 80 mg/día en relación con pacientes en tratamiento con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02% respectivamente) (ver secciones 4.4 y 4.5).

***Muy raramente, se han notificado casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. MNIM se caracteriza clínicamente por: debilidad persistente del músculo proximal y creatina kinasa sérica elevada, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa, que mejora con agentes inmunosupresores (ver sección 4.4).

****Raramente se ha notificado 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.

****Se han notificado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con algunas estatinas:

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

Población pediátrica

En un estudio de 48 semanas realizado en niños y adolescentes (varones 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 10-17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n= 175), el perfil de seguridad y tolerancia del grupo tratado con simvastatina fue generalmente similar al grupo tratado con placebo.

Los efectos a largo plazo en la maduración física, intelectual, y sexual son desconocidos. No hay suficientes datos disponibles tras un año de tratamiento (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 notificado 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, se deben adoptar medidas sintomáticas y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, monofármacos, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A01

Mecanismo de acción

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

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de las proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza fundamentalmente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de disminución de LDL de simvastatina puede implicar también 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 las proporciones C-total/C-HDL, y C-LDL/C-HDL se reducen.

Eficacia clínica y seguridad

Riesgo elevado de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria existente

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

El tratamiento con simvastatina 40 mg/día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9%] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7%] en pacientes tratados con placebo; $p = 0,0003$, debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18% (587 [5,7%] frente a 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; reducción del riesgo absoluto del 1,2%). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó una significación estadística.

Simvastatina también disminuyó el riesgo de reacciones coronarias importantes (comprendiendo el infarto de miocardio no mortal o la muerte por CC) en un 27% ($p < 0,0001$). Simvastatina redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo bypass coronario o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30% ($p < 0,0001$) y un 16% ($p < 0,006$), respectivamente. Simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% ($p < 0,0001$), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30% ($p < 0,0001$). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de

revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores, o úlceras en las piernas en un 21% ($p=0,0293$). La reducción proporcional en el índice de acontecimientos fue similar en cada subgrupo de pacientes estudiado, incluyendo aquellos sin enfermedad coronaria pero que tenían enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, hombres y mujeres, cuya edad sea inferior o superior a 70 años al entrar en el estudio, presencia o ausencia de hipertensión, y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/L.

En el “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 entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) previo fueron tratados con dieta, cuidados habituales, y con 20–40 mg/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 padecer 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%. Respecto a la mortalidad no cardiovascular, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El “The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteina” (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80 mg en comparación con el tratamiento con simvastatina 20 mg (seguimiento medio de 6,7 años) sobre acontecimientos vasculares importantes (MVEs; definido como CC fatal, MI no fatal, procedimiento de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, o procedimiento de revascularización periférica) en 12.064 pacientes con historial de infarto de miocardio agudo. No hubo una diferencia significativa en la incidencia de MVEs entre los dos grupos; simvastatina 20 mg ($n=1.553$; 25,7%) frente a simvastatina 80 mg ($n=1.477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: de 0,88 a 1,01 mmol/L. La diferencia absoluta en C-LDL entre los dos grupos a lo largo del estudio fue de $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos tratados, exceptuando que la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0% para los pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con el 0,02% para los pacientes tratados con simvastatina 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía en los siguientes años del tratamiento fue de forma aproximada del 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) que tomaban 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.

Población pediátrica

En un estudio 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 (HFhe) fueron tratados aleatoriamente con simvastatina o placebo durante 24 semanas (estudio principal). Se requería en el estudio un nivel basal de colesterol LDL entre 160 y 400 mg/dL y al menos que uno de los progenitores presentase un nivel de LDL-C > 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 siguientes 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 LDL-C, TG 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 LDL-C 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 LDL-C en un 36,8% (en el grupo placebo: se incrementó 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 desconocen los beneficios a largo plazo del tratamiento con simvastatina sobre los eventos cardiovasculares en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de simvastatina en dosis superiores a 40 mg al día en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Tampoco se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con simvastatina durante la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Las propiedades farmacocinéticas de simvastatina se han evaluado en adultos. No existen datos de farmacocinética en niños y adolescentes.

Absorción

En el hombre simvastatina se absorbe bien y experimenta una importante 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 determinó 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. La ingesta 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 medicamento después de múltiples dosis.

Distribución

La unión a proteínas de simvastatina y sus metabolitos activos es >95%.

Eliminación

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

Simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1. Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Poblaciones especiales

Polimorfismo SLCO1B1

Los portadores del gen c.521T SLCO1B1> alelo C tienen actividad OATP1B1 inferior. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida es 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y 221% en homocigotos (CC) portadores en relación a la de los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia de 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 hay un riesgo de exposición de simvastatina ácida aumentada, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiolisis (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En base a los estudios convencionales sobre 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

Núcleo:

Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Butilhidroxianisol (E 320)
Ácido ascórbico (E 300) (sólo en 10 mg)
Ácido cítrico monohidratado (E 330)
Estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172) (solo en 10 mg y 20 mg)

Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Frasco: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (Al/PVC)

Tamaño de los envases: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50x1, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno con tapón de rosca.

Tamaño de los envases: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100 y 250 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Simvastatina Bexal 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° de Reg.: 67.432

Simvastatina Bexal 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° de Reg.: 67.433

Simvastatina Bexal 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° de Reg.: 67.434

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

Fecha de la primera autorización: 22/11/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018