

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina Rosemont 20 mg/5 ml Suspensión Oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 4 mg de Simvastatina (20 mg/5 ml)

Excipientes: 1 ml contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) 1,8 mg, parahidroxibenzoato de etilo (E-214) 0,4 mg y parahidroxibenzoato de propilo (E-216) 0,16 mg, propilenglicol (E-1520) 17,2 mg/ml

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral

Suspensión de color blanco-blanquecino con sabor y olor a fresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o de la dislipidemia mixta, como adyuvante de una dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (por ej. ejercicio, reducción de peso) es insuficiente.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante de una dieta y de otros tratamientos reductores de los lípidos (por ej. aféresis LDL) o si dichos tratamientos no resultan adecuados.

Prevención cardiovascular

Reducción de la mortalidad y de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o con diabetes mellitus, con unos niveles normales o elevados de colesterol, como adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo y de otras terapias cardioprotectoras (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El intervalo de dosificación es 5 – 80 mg/día (1,25 – 20 ml) administrados por vía oral en forma de una única dosis por la noche. Los ajustes de la dosificación necesarios deberán hacerse en intervalos no inferiores a 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día (20 ml) administrados en forma de una única dosis por la noche. La dosis de 80 mg (20 ml) se recomienda únicamente en pacientes con una hipercolesterolemia aguda y un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, que no hayan logrado los objetivos de su tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios esperados compensen los posibles riesgos (ver secciones 4.4 y 5.1).

La concentración de este producto es la presentación más adecuada cuando se precisan dosis de 20 mg o inferiores. Para dosis más altas, utilizar la presentación de 40 mg/5 ml.

Hipercolesterolemia

El paciente debe seguir una dieta estándar para la reducción del colesterol y debe continuar esta dieta durante el tratamiento con simvastatina. La dosis inicial habitual es 10 – 20 mg/día (2,5 – 5 ml) administrados en forma de una única dosis por la noche. Los pacientes que precisen una gran reducción del colesterol LDL (más del 45%) podrán empezar con 20 – 40 mg/día (5 – 10 ml) administrados en forma de

una única dosis por la noche. Los ajustes necesarios de la dosificación deben hacerse según lo especificado anteriormente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Sobre la base de los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada es simvastatina 40 mg/día (10 ml) por la noche. Simvastatina Suspensión Oral debe utilizarse como adyuvante a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ej. aféresis LDL) en esos pacientes o en caso de no disponer de estos tratamientos.

Prevención cardiovascular

La dosis habitual de Simvastatina Suspensión Oral es de 20 a 40 mg/día (5 – 10 ml) administrados en forma de una única dosis por la noche en pacientes con un alto riesgo de enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemias). La terapia farmacológica puede iniciarse simultáneamente con una dieta y ejercicio. Los ajustes necesarios de la dosificación deberán hacerse según lo especificado anteriormente.

Terapia concomitante

Simvastatina Suspensión Oral ha demostrado su eficacia individualmente o en combinación con secuestrantes de ácidos biliares. La dosis debe administrarse bien >2 horas antes o bien >4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que toman Simvastatina Suspensión Oral en concomitancia con fibratos distintos al gemfibrozilo (ver sección 4.3) o al fenofibrato, la dosis de Simvastatina Suspensión Oral no debe exceder los 10 mg/día (2,5 ml). En pacientes que tomen amiodarona, amlodipina, verapamilo o diltiazem junto con Simvastatina Suspensión Oral, la dosis de Simvastatina Suspensión Oral no debe exceder los 20 mg/día. (Ver secciones 4.4 y 4.5).

Dosificación en caso de insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosificación en pacientes con una insuficiencia renal leve.

En pacientes con una insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), las dosificaciones superiores a 10 mg/día (2,5 ml) deben ser minuciosamente consideradas, y si se consideran necesarias, implantarlas con precaución..

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes en la dosificación.

Uso en niños y adolescentes (10 – 17 años)

Para los niños y adolescentes (chicos en Estadio de Tanner 2 y superiores y chicas que hayan tenido su primera menstruación como mínimo un año antes, 10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, la dosis inicial habitualmente recomendada es de 10 mg (2,5 ml) una vez al día por la noche. Los niños y los adolescentes deben seguir una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de empezar el tratamiento con simvastatina; esta dieta debe ser continuada durante el tratamiento con simvastatina.

El intervalo de dosificación recomendado es de 10-40 mg/día (2,5 ml a 10 ml); la dosis máxima recomendada es 40 mg/día (10 ml). Las dosis deben individualizarse según el objetivo recomendado de la terapia sugerida por las recomendaciones del tratamiento pediátrico (ver secciones 4.4 y 5.1). Los ajustes deben hacerse en intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia de la simvastatina en los niños en la etapa prepubertad es escasa.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la simvastatina o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa o persistentes aumentos inexplicables de las transaminasas séricas
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

- Administración concomitante de potentes inhibidores del CYP3A4 (ej. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (ej. nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/Rabdomiolisis

La simvastatina, al igual que otros inhibidores de la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, causa en ocasiones una miopatía que se manifiesta con dolores, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos con un nivel de quinasa creatina (CK) diez veces superior al límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía adopta a veces la forma de rabdomiolisis con o sin una insuficiencia renal aguda derivada de la mioglobinuria, y muy raramente se han producido casos de muertes. El riesgo de miopatía aumenta en caso de unos niveles altos de actividad inhibidora de la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa en plasma.

Al igual que otros inhibidores de la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, el riesgo de miopatía /rabdomiolisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que se administró un tratamiento de simvastatina a 41.413 pacientes, 24.747 de los cuales (aproximadamente el 60%) participaron en estudios con un seguimiento medio de cómo mínimo 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03%, 0,08% y 0,61% a unas dosis, respectivamente, de 20, 40 y 80 mg/día. En estos ensayos, los pacientes fueron sometidos a un control estricto y se excluyeron algunos medicamentos interactuantes.

En un ensayo clínico en el que pacientes con un historial de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de simvastatina (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0% en comparación con el 0,02% de los pacientes tratados con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año sucesivo de tratamiento fue aproximadamente del 0,1%. (Ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en los pacientes que toman 80 mg de simvastatina en comparación con otras terapias basadas en estatinas con una eficacia parecida en la reducción del colesterol LDL. Por consiguiente, la dosis de 80 mg (20 ml) de simvastatina solamente debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia aguda y con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no hayan conseguido sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas, y cuando sea de prever que los beneficios compensen los posibles riesgos. En los pacientes que toman 80 mg (20 ml) de simvastatina para los que se necesite un agente interactuante, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen alternativo basado en estatinas con un menor potencial de interacciones entre los fármacos (ver *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones entre medicamentos* y las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Medición de la Creatina Quinasa

La Creatina Quinasa (CK) no debe medirse después de haber realizado un ejercicio agotador o ante la presencia de cualquier otra posible causa de aumento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación de los valores. Si los niveles de CK de referencia son significativamente altos (>5 veces el LSN), los niveles deberán volver a medirse en el plazo de los 5-7 días siguientes para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Todos los pacientes que empiecen una terapia con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina haya sido aumentada, deben ser informados del riesgo de miopatía y advertidos para que informen urgentemente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicable.

Debe tenerse precaución en los pacientes con factores predisponentes de la rabdomiolisis. Para establecer un valor de referencia, debe medirse el nivel de CK antes de iniciar un tratamiento en las situaciones indicadas a continuación:

- Personas mayores (edad \geq 65 años)

- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo descontrolado
- Historial personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias
- Historial previo de toxicidad muscular con estatinas o fibratos
- Abuso de alcohol.

En estas situaciones debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación a los posibles beneficios, y se recomienda un control clínico. Si un paciente ha sufrido anteriormente una enfermedad muscular con fibratos o estatinas, debe iniciarse con la máxima prudencia un tratamiento con otro integrante de la misma categoría. Si los niveles de referencia de la CK son significativamente elevados (>5 veces el LSN), no debe iniciarse el tratamiento.

Durante el tratamiento

Si durante la administración del tratamiento con estatina, un paciente sufre dolores, debilidad o espasmos musculares, deberán medirse sus valores de CK. Si en ausencia de un ejercicio agotador se observa que estos niveles son significativamente altos (>5 veces el LSN), debe suspenderse el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y causan incomodidad diaria, aún cuando los niveles de CK sean <5 veces el LSN, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si existen sospechas de miopatía por cualquier otro motivo, debe interrumpirse el tratamiento.

Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces podrá considerarse la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y sujeta a un control riguroso.

Se ha observado un índice de miopatía más elevado en pacientes que toman la dosis de 80 mg (ver sección 5.1). Se recomiendan mediciones periódicas de la CK ya que pueden ser de gran utilidad para la identificación de casos subclínicos de miopatía. Sin embargo no existe ninguna garantía de que dicho control evite la miopatía.

La terapia con simvastatina debe suspenderse temporalmente durante unos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de que sobrevenga una dolencia médica o quirúrgica importante.

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

El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de la simvastatina con potentes inhibidores del CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, con inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, nefazodona), así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol (ver sección 4.2). El uso de estos medicamentos está contraindicado (ver sección 4.3).

El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta también por el uso concomitante de amiodarona, amlodipina, verapamilo o diltiazem con determinadas dosis de simvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5). El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas (ver sección 4.5).

Por consiguiente, en lo que respecta a los inhibidores del CYP3A4, el uso concomitante de simvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). Si no puede evitarse el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina, deberá suspenderse la terapia con simvastatina durante el tratamiento. Además, debe mostrarse la máxima prudencia cuando se combine simvastatina con otros determinados inhibidores del CYP3A4 menos potentes: fluconazol, ciclosporina, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse la toma concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

El uso de simvastatina con gemfibrozilo está contraindicado (ver sección 4.3). Debido al mayor riesgo de miopatía y rabdomiolisis, la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en los pacientes que tomen simvastatina con otros fibratos, salvo el fenofibrato. (Ver secciones 4.2 y 4.5). Debe mostrarse la máxima prudencia cuando se recete un fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando son administrados individualmente.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a una dosis superior a los 20 mg diarios con amiodarona, amlodipina, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5).

Los pacientes que tomen otros medicamentos considerados como moderados inhibidores del CYP3A4 cuando se administran en concomitancia con simvastatina, sobre todo con unas dosis de simvastatina más altas, pueden tener un riesgo mayor de miopatía.

Se han asociados raros casos de miopatía/rabdomiolisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis para la modificación de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), ambos de los cuales pueden causar miopatía cuando son administrados individualmente.

Los médicos que contemplen una terapia combinada con simvastatina y dosis para la modificación de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o productos que contienen niacina deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben controlar rigurosamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos, sobre todo durante los primeros meses de terapia y cuando se aumente la dosis de uno de los medicamentos.

En un análisis provisional de los resultados de un estudio clínico en curso, un comité independiente de control de la seguridad identificó una incidencia de miopatía mayor de la prevista en pacientes chinos que tomaban 40 mg de simvastatina y 2.000 mg/40 mg de ácido nicotínico/laropirant. Por consiguiente debe mostrarse la máxima prudencia cuando se trate a pacientes chinos con simvastatina (sobre todo con una dosis de 40 mg o superiores) coadministrada con dosis de modificación de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina. Dado que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis de estatinas, no se recomienda en pacientes chinos el uso de 80 mg de simvastatina con dosis modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina. Se desconoce si existe un mayor riesgo de miopatía en otros pacientes asiáticos tratados con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina.

Si la combinación se demuestra necesaria, debe controlarse estrechamente a los pacientes con tratamiento de ácido fusídico y simvastatina (ver sección 4.5). Puede contemplarse la suspensión temporal del tratamiento de simvastatina.

Efectos hepáticos

En diversos estudios clínicos se han observado unos aumentos persistentes (de hasta >3 veces el LSN) en las transaminasas séricas de algunos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se suspendía o se interrumpía la simvastatina en estos pacientes, normalmente los niveles de transaminasas descendían lentamente hasta alcanzar los niveles previos al tratamiento.

Se recomienda que se realicen pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento cuando estén clínicamente indicadas. Los pacientes titulados a una dosis de 80 mg deben someterse a una prueba adicional antes de la titulación, 3 meses después de la titulación a la dosis de 80 mg y periódicamente a partir de entonces (por ej. cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse especial atención a los pacientes que desarrollen unos niveles altos de transaminasas séricas, por lo que deben repetirse con prontitud las mediciones en estos pacientes y después con mayor frecuencia. Si los niveles de transaminasa muestran una evidencia de progresión, sobre todo si alcanzan 3 veces el LSN y son persistentes, deberá interrumpirse la simvastatina. Cabe señalar que la ALT puede emanar del músculo, por tanto un aumento de la ALT junto con un aumento de la CK puede indicar miopatía (ver

Miopatía/Rabdomiolisis

El medicamento debe utilizarse con prudencia en pacientes que consuman importantes cantidades de alcohol.

Al igual que con otros agentes reductores de los lípidos, se han observado aumentos moderados (< 3 veces el LSN) de las transaminasas séricas tras la terapia con simvastatina. Estos cambios se produjeron poco después de iniciar la terapia con simvastatina, fueron normalmente pasajeros, no estuvieron acompañados por ningún síntoma ni exigió la interrupción del tratamiento.

Diabetes Mellitus

Hay evidencias que sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de futura diabetes, pueden producir un nivel de hiperglucemia al que deben aplicarse los cuidados protocolarios de la diabetes. Sin embargo, con las estatinas el riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular, y por consiguiente, no debe haber una razón para la interrupción del tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², triglicéridos altos, hipertensión) deben ser controlados tanto clínicamente como bioquímicamente, según las recomendaciones nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han observado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, sobre todo en terapias a largo plazo (ver sección 4.8). Las características que presentan incluyen disnea, tos seca y deterioro en la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse la terapia con estatina.

Uso en niños y adolescentes (10 – 17 años)

Se ha valorado la seguridad y la eficacia de la simvastatina en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en un ensayo clínico controlado en chicos adolescentes en Estadio de Tanner 2 y superiores y en chicas que tienen la menstruación desde como mínimo un año antes. Los pacientes tratados con simvastatina presentaron un perfil de experiencia adversa generalmente similar a la de los pacientes tratados con placebo. **No se estudiaron dosis superiores a 40 mg en esta población.** En este reducido estudio controlado no se detectó ningún efecto en el crecimiento o en la madurez sexual de los chicos o chicas adolescentes, ni tampoco ningún efecto en la duración del ciclo menstrual de las chicas. (Ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1). Deben aconsejarse métodos contraceptivos adecuados a las adolescentes que siguen un tratamiento de simvastatina (ver secciones 4.3 y 4.6). En los pacientes menores de 18 años no se ha estudiado la eficacia y la seguridad en períodos de tratamientos superiores a 48 semanas de duración y se desconocen los efectos a largo plazo en la madurez física, intelectual y sexual. La simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años, así como tampoco en niños en la etapa de prepubertad ni en niñas que no han tenido la menstruación.

Excipientes

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de etilo (E-214) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216). Estos excipientes pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Solamente se han llevado a cabo estudios de interacción en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con medicamentos reductores de los lípidos que pueden causar miopatía cuando son administrados individualmente

El riesgo de miopatía, incluido el de rabdomiolisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos. Además, existe una interacción farmacocinética con el gemfibrozilo que resulta en unos mayores niveles de simvastatina en plasma (ver *Interacciones farmacocinéticas* y secciones 4.2 y 4.4). Cuando se administra concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay pruebas de que el riesgo de miopatía sobrepase la suma de los riesgos individuales de cada agente. No se dispone de una farmacovigilancia ni de datos farmacocinéticos adecuados para otros fibratos. Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiolisis con la simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

La tabla mostrada a continuación ilustra las recomendaciones para los agentes interactuantes (en el texto se muestran más detalles; véanse también las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Interacciones farmacológicas asociadas con un mayor riesgo de miopatía/rabdomiolisis	
Agentes interactuantes	Recomendaciones
Potentes inhibidores del CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de las proteasas del VIH (nelfinavir) Nefazodona Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con simvastatina
Otros fibratos (excepto el fenofibrato)	No sobrepasar los 10 mg diarios de simvastatina
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltazem	No sobrepasar los 20 mg diarios de simvastatina
Ácido fusídico	Los pacientes deben ser sometidos a estrictos controles. Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento de simvastatina
Zumo de pomelo	Evitar el consumo de zumo de pomelo cuando se tome simvastatina

Efectos de otros medicamentos en la simvastatina

Interacciones que implican a inhibidores del CPY3A4

La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y de rabdomiolisis por el aumento de la concentración de la actividad inhibidora de la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Estos inhibidores incluyen el itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de las proteasas de VIH (nelfinavir) y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol resultó en un aumento 10 veces mayor de la exposición a la simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). La telitromicina provocó un aumento 11 veces mayor de la exposición a la simvastatina ácida.

La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de las proteasas de VIH (nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada, así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol (ver sección 4.3). Si no puede evitarse el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina, deberá suspenderse la terapia con simvastatina durante el tratamiento. Además, deberá mostrarse la máxima prudencia cuando se combine simvastatina con otros determinados inhibidores del CYP3A4 menos potentes: fluconazol, ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véanse secciones 4.2 y 4.4).

Fluconazol

Se han observado raros casos de rabdomiolisis asociados con la administración concomitante de simvastatina y fluconazol (ver sección 4.4).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina especialmente con unas dosis más altas de simvastatina; por consiguiente el uso con la ciclosporina está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4). Por consiguiente, la dosis de simvastatina no debe sobrepasar los 10 mg diarios en los pacientes que reciban una medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se comprende del todo el mecanismo, la ciclosporina ha demostrado aumentar el ABC de los inhibidores de la hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa. El aumento del ABC de la simvastatina ácida se debe, presumiblemente y en parte, a la inhibición del CYP3A4.

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de danazol con unas dosis más altas de simvastatina; por consiguiente el uso con danazol está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4).

Gemfibrozilo

El gemfibrozilo aumenta el ABC de la simvastatina ácida en 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación (ver secciones 4.3 y 4.4). La administración concomitante con gemfibrozilo está contraindicada.

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con unas dosis más altas de simvastatina (ver sección 4.4). En un ensayo clínico se observó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían 80 mg de simvastatina y amiodarona. Por consiguiente, la dosis de simvastatina no debe sobrepasar los 20 mg diarios en los pacientes que reciban una medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio

- *Verapamilo*

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con unas dosis de 40 mg u 80 mg de simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento 2,3 veces mayor de la exposición a la simvastatina ácida, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición del CYP3A4. Por consiguiente, la dosis de simvastatina no debe sobrepasar los 20 mg diarios en los pacientes que reciban una medicación concomitante con verapamilo.

- *Diltiazem*

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con una dosis de 80 mg de simvastatina (ver sección 4.4). El riesgo de miopatía en pacientes que toman 40 mg de simvastatina no aumentó con el diltiazem concomitante (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem resultó en un aumento 2,7 veces mayor de la exposición a la simvastatina ácida, presumiblemente debido a la inhibición del CYP3A4. Por consiguiente, la dosis de simvastatina no debe sobrepasar los 20 mg diarios en los pacientes que reciban una medicación concomitante con diltiazem.

- *Amlodipina*

Los pacientes con tratamiento concomitante de amlodipina con simvastatina presentan un mayor riesgo de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipina provocó un aumento 1,6 veces mayor de la exposición a la simvastatina ácida. Por consiguiente, la dosis de simvastatina no debe sobrepasar los 20 mg diarios en los pacientes que reciban una medicación concomitante con amlodipina.

Inhibidores moderados del CYP3A4

Los pacientes que tomen otros medicamentos etiquetados como inhibidores moderados del CYP3A4 en concomitancia con la simvastatina, sobre todo con unas dosis de simvastatina más altas, pueden tener un riesgo mayor de miopatía.

Niacina (ácido nicotínico)

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiolisis con la simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico). En un estudio farmacocinético, la coadministración de una única dosis de 2 g de ácido nicotínico de liberación prolongada con 20 mg de simvastatina resultó en un moderado aumento del ABC de la simvastatina y de la simvastatina ácida y de la C_{\max} de las concentraciones de simvastatina ácida en plasma.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante del ácido fusídico con estatinas, entre ellas la simvastatina. Se han observado casos aislados de rabdomiolisis con la simvastatina. Puede contemplarse la suspensión temporal del tratamiento de simvastatina. Si se demuestra la necesidad, debe controlarse estrechamente a los pacientes con tratamiento de ácido fusídico y simvastatina (ver sección 4.4).

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. La toma concomitante de grandes cantidades (más de 1 litro diario) de zumo de pomelo y simvastatina resultó en una exposición 7 veces mayor a la simvastatina ácida. La toma de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y de simvastatina por la noche también resultó en un aumento 1,9 veces mayor. Por consiguiente, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina

Existen informes de miopatía y rabdomiolisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un control riguroso de los pacientes que toman esta combinación.

Rifampicina

Dado que la rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, los pacientes que sigan una terapia a largo plazo de rifampicina (por ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el área bajo la curva (ABC) de la concentración de simvastatina ácida en plasma se redujo en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Efectos de la simvastatina en la farmacocinética de otros medicamentos

La simvastatina no tiene efectos inhibidores en el citocromo P450 3A4. Por consiguiente, no cabe esperar que la simvastatina afecte a las concentraciones de sustancias en plasma metabolizadas a través del citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, 20 – 40 mg/día de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina de referencia, indicado como Razón Normalizada Internacional (RNI), aumentó de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios de voluntarios y de pacientes, respectivamente. Se han observado muy pocos casos de una RNI elevada. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de empezar con la simvastatina y con una frecuencia suficiente al principio de la terapia para garantizar que no se produce ninguna alteración importante en el tiempo de protrombina. Una vez documentado un tiempo de protrombina estable, pueden controlarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se suspende la dosis de simvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia de simvastatina no ha sido asociada con hemorragias o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no tomen anticoagulantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido muy pocos informes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No obstante, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos con carácter retrospectivo y expuestos durante el primer trimestre a simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de las anomalías congénitas fue comparable a las observadas en la población en general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento 2,5 veces mayor o superior a las anomalías congénitas de la incidencia de referencia.

Aunque no existen pruebas de que la incidencia de anomalías congénitas en hijos de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado se diferencie de la observada en la población en general, el tratamiento maternal con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es el precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente una interrupción de la medicación reductora de los lípidos durante el embarazo debe afectar escasamente al riesgo a largo plazo asociado con una hipercolesterolemia primaria. Por estos motivos, el Simvastatina Suspensión Oral no debe utilizarse en mujeres embarazadas, en mujeres que tengan intención de quedarse embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Simvastatina Suspensión Oral deberá suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (véanse secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si la simvastatina o sus metabolitos son excretados a través de la leche humana. Dado que muchos medicamentos son excretados a través de la leche humana y debido a la posibilidad de unas reacciones adversas graves, las mujeres que tomen Simvastatina Suspensión Oral no deben dar el pecho a sus bebés (ver sección 4.3).

Fertilidad

A las dosis máximas toleradas tanto en ratas como en conejos, la simvastatina no ha presentado efectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Simvastatina Suspensión Oral sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, deberá tenerse en cuenta el vértigo que se ha observado raramente en experiencias posteriores a la comercialización.

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias de las siguientes reacciones adversas, observadas durante los estudios clínicos y/o el uso posterior a la comercialización, se clasifican según la valoración de sus índices de incidencia en ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo, entre ellos HPS y 4S con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente (ver sección 5.1). Para el HPS, solo se observaron reacciones adversas graves así como mialgia, aumento de las transaminasas séricas y de la CK. En el caso del 4S, se observaron todas las reacciones adversas enumeradas a continuación. Si los índices de incidencia en la simvastatina fueron menores o parecidos a los del placebo en estos ensayos, y existieron unas reacciones adversas espontáneas razonablemente parecidas relacionadas con la causa, estas reacciones adversas se clasifican como “raras”. En el HPS (ver sección 5.1), en el que participaron 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 los pacientes tratados con simvastatina y los pacientes tratados con placebo a lo largo de los 5 años de media del estudio. Las tasas de abandono debidas a los efectos adversos fueron comparables (4,8% de los pacientes tratados con simvastatina en comparación con el 5,1% de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de

miopatía fue < 0,1% en los pacientes tratados con 40 mg de simvastatina. Se observaron unas transaminasas altas (> 3 veces el LSN confirmado por una prueba de repetición) en el 0,21% (n = 21) de los pacientes tratados con simvastatina en comparación con el 0,09% (n = 9) de pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican según el criterio indicado a continuación: Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100), Raras ($\geq 1/10,000$, < 1/1000), Muy raras (< 1/10,000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: insomnio

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: dolor de cabeza, parestesia, vértigo, neuropatía periférica

Muy raras: pérdida de memoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos hepatobiliares:

Raras: hepatitis/ictericia

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: erupciones cutáneas, prurito, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

*En un ensayo clínico, la miopatía se observó mayoritariamente en pacientes tratados con 80 mg/día de simvastatina en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente al 0,02%, respectivamente). (véanse secciones 4.4 y 4.5)

Frecuencia no conocida: tendinopatía, a veces complicada con rotura

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: astenia

Se ha observado raramente un aparente síndrome de hipersensibilidad con algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la ESR, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea y malestar.

Investigaciones:

Raras: aumento de las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transpeptidasa) (Ver sección 4.4 Efectos hepáticos), alcalina fosfatasa alta; aumento de los niveles de la CK sérica (ver sección 4.4).

Se han observado otros acontecimientos adversos con algunas estatinas:

- alteraciones del sueño, incluidas pesadillas
- pérdida de memoria
- disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento de los triglicéridos, historial de hipertensión).

Niños y adolescentes (10 – 17 años)

En un estudio de 48 semanas de duración, los niños y adolescentes participantes (chicos en Estadio de Tanner 2 y superiores y chicas que tuvieron su primera menstruación como mínimo un año antes) de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=175), el perfil de seguridad y de tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina era en general parecido al del grupo tratado con placebo. Se desconocen los efectos a largo plazo en la madurez física, intelectual y sexual. Actualmente no se dispone de datos suficientes después de 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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Tras la ingestión oral, la simvastatina, que es una lactona inactiva, es hidrolizada en el hígado en la forma betahidroxiácido activo correspondiente, que posee una potente actividad en la inhibición de la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil – 3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA en mevalonato, un paso previo y limitante en la biosíntesis del colesterol.

La simvastatina ha demostrado reducir tanto las concentraciones de colesterol LDL normales como elevadas. El colesterol LDL es creado por una proteína de muy baja densidad (VLDL) y es catabolizado primordialmente por un receptor LDL de alta afinidad. El mecanismo del efecto reductor del colesterol LDL de la simvastatina implica tanto la reducción de la concentración de colesterol VLDL (VLDL-C) como la inducción del receptor del LDL, lo que redundará en una menor producción y un mayor catabolismo del colesterol LDL. La apolipoproteína B también desciende significativamente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta ligeramente el colesterol HDL y reduce los triglicéridos en plasma. Como consecuencia de estos cambios, se reducen los índices del colesterol total, del colesterol HDL y del colesterol LDL, en el colesterol HDL.

Alto riesgo de enfermedades coronarias o enfermedades coronarias existentes

En el Estudio de Protección del Corazón (HPS, por sus siglas en inglés) se valoraron los efectos de la terapia con simvastatina en 20.356 pacientes (edad 40-80 años), con o sin hiperlipidemia y con enfermedades coronarias, aparte de la enfermedad arterial oclusiva o de la diabetes mellitus. En este estudio, 10.269 pacientes fueron tratados con 40 mg/día de simvastatina y 10.267 pacientes fueron tratados con placebo durante una media de 5 años. Antes de iniciar el tratamiento, 6.793 pacientes (33%) presentaban unos niveles de colesterol LDL de 116 mg/dL; 5.063 pacientes (25%) tenían unos niveles

comprendidos entre 116 mg/dL y 135 mg/dL; y 8.680 pacientes (42%) presentaban unos niveles superiores a 135 mg/dL.

El tratamiento con 40 mg/día de simvastatina en comparación con el de placebo redujo considerablemente el riesgo de mortalidad por cualquier causa (1328 [12,9%] de los pacientes tratados con simvastatina frente a los 1507 [14,7%] de pacientes tratados con placebo; ($p = 0,0003$), debido a una reducción del 18% en la tasa de mortalidad por razones coronarias (587 [5,7%] frente a 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; reducción absoluta del riesgo del 1,2%). La reducción de la mortalidad por razones no vasculares no fue estadísticamente importante. La simvastatina redujo también el riesgo de accidentes coronarios graves (un criterio de valoración combinado que incluyó IM no mortal o fallecimiento causado por enfermedades coronarias) en un 27% ($p < 0,0001$). La simvastatina redujo la necesidad de llevar a cabo revascularizaciones coronarias (entre otras, bypass de la arteria coronaria con injerto o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y periféricas y otras revascularizaciones no coronarias en un 30% ($p < 0,0001$) y en un 16% ($p = 0,006$), respectivamente. La simvastatina redujo el riesgo de ictus en un 25% ($p < 0,0001$), atribuible al 30% de reducción del ataque isquémico ($p < 0,0001$). Además, en el subgrupo de pacientes con diabetes, la simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, entre otras revascularizaciones periféricas (cirugía o angioplastia), un menor número de amputaciones de miembros o de úlceras en piernas en un 21% ($p = 0,0293$). La reducción proporcional en la tasa de accidentes fue similar en todos los subgrupos de pacientes estudiados, incluidos aquellos que no tenían ninguna enfermedad coronaria pero que sí padecían enfermedades cerebrovasculares o arteriales periféricas, hombres y mujeres, menores y mayores de 70 años en el momento de participar en el estudio, con o sin hipertensión, y sobre todo aquellos con un nivel de colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/l en el momento de la inclusión.

En el Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina (4S), se valoró el efecto de la terapia con simvastatina en la mortalidad total en 4.444 pacientes con enfermedades coronarias y un colesterol total de referencia de 212 - 309mg/dL (5.5 - 8.0mmol/L). En este estudio controlado con placebo, multicéntrico, aleatorio y doblemente ciego, pacientes con angina de pecho o un infarto de miocardio previo (IM) fueron tratados con una dieta y se les aplicaron los cuidados estándar, y siguieron un tratamiento de 5,4 años de media de 20 - 40 mg/día de simvastatina ($n = 2.221$) o placebo ($n = 2.223$). La simvastatina redujo el riesgo de muerte en un 30% (reducción absoluta del riesgo del 3,3%). La simvastatina redujo el riesgo de muerte por enfermedad coronaria en un 42% (reducción absoluta del riesgo del 3,5%). La simvastatina también redujo el riesgo de sufrir accidentes coronarios graves (muerte por enfermedad coronaria más los verificados por los hospitales e IM silencioso no mortal) en un 34%. Asimismo, la simvastatina redujo considerablemente el riesgo de accidentes cerebrovasculares mortales y no mortales (ictus y ataques isquémicos transitorios) en un 28%. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos en lo que respecta a la mortalidad no cardiovascular.

El Estudio de la Eficacia de las Reducciones Adicionales en el Colesterol y la Homocisteína (SEARCH, por sus siglas en inglés) evaluó el efecto del tratamiento con 80 mg de simvastatina frente a 20 mg (seguimiento medio 6,7 años) en accidentes vasculares graves (accidentes vasculares graves; definidos como enfermedades coronarias mortales, IM no mortal, revascularización coronaria, ictus no mortal o mortal o revascularización periférica) en 12.064 pacientes con un historial de infarto de miocardio. No se observó ninguna diferencia significativa en la incidencia de accidentes vasculares graves entre los 2 grupos; 20 mg de simvastatina ($n = 1553$; 25,7 %) frente a 80 mg de simvastatina ($n = 1477$; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: de 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta de colesterol LDL entre los dos grupos en el transcurso del estudio fue de $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento, salvo que la incidencia de la miopatía fue de aproximadamente el 1,0% para los pacientes con 80 mg de simvastatina en comparación con el 0,02% de los pacientes con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año sucesivo de tratamiento fue aproximadamente del 0,1 %.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada

En estudios que comparaban la eficacia y la seguridad de 10, 20, 40 y 80 mg diarios de simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia, las reducciones medias del colesterol LDL fueron del 30, 38, 41 y 47%, respectivamente. En estudios de pacientes con hiperlipidemia combinada (mixta) tratados con 40 mg y 80 mg de simvastatina, las reducciones medias de los triglicéridos fueron del 28 y del 33% (placebo: 2%),

respectivamente, y los aumentos medios del colesterol HDL fueron del 13 y del 16% (placebo: 3%), respectivamente.

Estudios clínicos en niños y adolescentes (10 – 17 años)

En un estudio controlado con placebo doble ciego, 175 pacientes (99 chicos en Estadio de Tanner 2 y superiores y 76 chicas que tuvieron su primera menstruación como mínimo un año antes) de 10-17 años de edad (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (heFH) fueron tratados aleatoriamente con simvastatina o con placebo durante 24 semanas (estudio básico). La inclusión en el estudio exigía un nivel de colesterol LDL de referencia comprendido entre 160 y 400 mg/dL y que como mínimo uno de los progenitores tuviera un nivel de colesterol LDL > 189 mg/dL. La dosificación de simvastatina (una diaria por la noche) fue de 10 mg durante las primeras 8 semanas, de 20 mg durante las 8 semanas siguientes y de 40 mg durante las últimas 8 semanas. En la prolongación de las 24 semanas, 144 pacientes decidieron continuar la terapia y recibieron 40 mg de simvastatina o placebo.

La simvastatina redujo significativamente los niveles de colesterol LDL, los triglicéridos y la ApoB en plasma. Los resultados de la ampliación a 48 semanas fueron comparables a los observados en el estudio básico. Al cabo de 24 semanas de tratamiento, la media alcanzó un valor de colesterol LDL de 124,9 mg/dL (intervalo: 64,0-289,0mg/dL) en el grupo tratado con 40 mg de simvastatina en comparación con los 207,8mg/dL (intervalo: 128,0 – 334,0mg/dL) del grupo tratado con placebo.

Después de las 24 semanas de tratamiento (con el aumento de las dosificaciones de 10, 20 y hasta 40 mg diarios en intervalos de 8 semanas), la simvastatina redujo el colesterol LDL medio en un 36,8% (placebo: aumento del 1,1% respecto al de referencia), la Apo B en un 32,4% (placebo: 0,5%) y los niveles medios de triglicéridos en un 7,9% (placebo: 3,2%) y aumentó los niveles medios de colesterol HDL en un 8,3% (placebo: 3,6%). Se desconocen los beneficios a largo plazo de la simvastatina en accidentes cardiovasculares en niños con heFH.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de las dosis superiores a 40 mg diarios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con simvastatina en la infancia para la reducción de la morbilidad y de la mortalidad en adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La simvastatina es una lactona inactiva que es rápidamente hidrolizada *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis se produce principalmente en el hígado; la velocidad de la hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

Se han valorado las propiedades farmacocinéticas en adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños y adolescentes.

Absorción

En el hombre, la simvastatina es perfectamente absorbida y se somete a una exhaustiva extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende de la circulación sanguínea hepática. El hígado es el principal lugar de acción de la forma activa. Se observó que la disponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica tras una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración máxima en plasma de los inhibidores activos se alcanza aproximadamente 1-2 horas después de la administración de la simvastatina. La toma concomitante de alimentos no afecta a la absorción. La farmacocinética de las dosis individuales y múltiples de simvastatina demostró que no se producía ninguna acumulación del medicamento tras la dosificación múltiple.

Distribución

La proteína de enlace de la simvastatina y su metabolito activo es > 95%.

Eliminación

La simvastatina es un sustrato del CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5). Los metabolitos dominantes de la simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y otros cuatro metabolitos activos. Tras la administración de una dosis oral de simvastatina radioactiva al hombre, el 13% de la radioactividad fue excretada por la orina y el 60% por las heces en el plazo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa los equivalentes absorbidos del medicamento excretados por la bilis así como el medicamento no absorbido. La semivida de la inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido fue de 1,9 horas de media. Solamente una media del 0,3% de la dosis intravenosa fue excretada por la orina como los inhibidores.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Sobre la base de los estudios convencionales en animales relacionados con la farmacodinámica, la toxicidad, la genotoxicidad y la carcinogenicidad de las dosis repetidas, no existen otros riesgos para el paciente que los previstos debido al mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas tanto en ratas (12,5 mg/kg b.i.d.) como en conejos, la simvastatina no causó malformaciones fetales y no afectó a la fertilidad, a la función reproductora ni al desarrollo neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Parahidroxibenzoato de etilo (E-214)
Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)
Propilenoglicol (E-1520)
Silicato de magnesio y aluminio
Carmelosa sódica (E-466)
Emulsión de simeticona
Ácido cítrico monohidrato (E-330)
Fosfato disódico de hidrógeno, anhidro (E-339)
Laurilsulfato sódico (E-470a)
Acesulfamo potásico (E-950)
Sabor a fresa (contiene propilenoglicol (E-1520))
Butilhidroxianisol (BHA)
Agua depurada

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

12 meses
Después de la primera apertura: 1 mes

6.4 Precauciones especiales de conservación

No guardar a una temperatura superior a 25°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de cristal ámbar (Tipo III)

Cierres: PEAD, revestimiento EPE, sensible a la manipulación, cierre de seguridad a prueba de niños

Dosificador: Cuchara dosificadora de poliestireno de 1,25 ml, 2,5 ml y 5 ml.

Tamaño del envase: 150 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.
Yorkdale Industrial Park, Braithwaite Street, Leeds,
LS11 9XE, Reino Unido.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2012