

# SIMVASTATINA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simvastatina 10 mg Tabletas Recubiertas

Simvastatina 20 mg Tabletas Recubiertas

Simvastatina 40 mg Tabletas Recubiertas

Simvastatina 80 mg Tabletas Recubiertas

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Simvastatina 10 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Simvastatina 10 mg

Excipientes c.s.

### Simvastatina 20 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Simvastatina 20 mg

Excipientes c.s.

### Simvastatina 40 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Simvastatina 40 mg

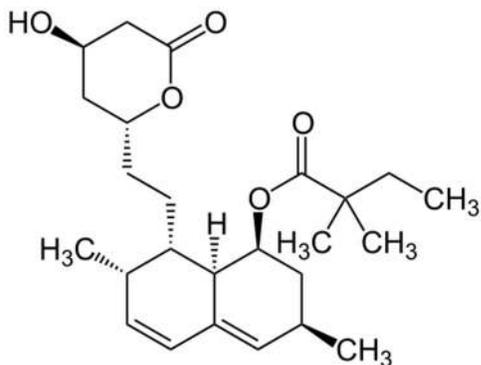
Excipientes c.s.

### Simvastatina 80 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Simvastatina 80 mg

Excipientes c.s.



[(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hidroxi-6-oxooxan-2-il]etil]-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-il] 2,2-dimetilbutanoato

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Simvastatina 10 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

Simvastatina 20 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

Simvastatina 40 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

Simvastatina 80 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

## **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 (por ejemplo: ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (ejemplo: aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

#### Prevención cardiovascular

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

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### Vía de administración: Oral.

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día 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.

Se recomienda: Mantener pacientes con simvastatina 80 mg sólo si han estado tomando esta dosis durante 12 o más meses sin evidencia de toxicidad muscular. No iniciar nuevos pacientes con simvastatina 80 mg.

#### 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

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 (ejemplo: aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

### 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 farmacológico se debe 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 o fenofibrato, la dosis de simvastatina no debe exceder 10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona, amlodipino, verapamilo, o diltiazem concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder 20 mg/día.

### Insuficiencia renal

No debería ser necesario modificar la posología 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 (10 - 17 años de edad)

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. 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

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a simvastatina o a alguno de los excipientes.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (agentes que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (por ejemplo: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH como nelfinavir, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (para concentraciones mayores a 20 mg).

#### **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.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis.

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.

Se debe tener precaución cuando se prescriba simvastatina a pacientes asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria.

##### 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  $\geq 65$  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.

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. 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 deberá interrumpirse temporalmente varios días antes de una 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

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 (ejemplo: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona), así como gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. El uso de estos medicamentos está contraindicado.

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 (ejemplo: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la 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.

Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Está contraindicado el uso de simvastatina junto con gemfibrozilo. 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. Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos medicamentos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Simvastatina no debe ser administrada con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que reciben esta combinación. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. El paciente debe ser advertido de acudir inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando el tratamiento con ácido fusídico sistémico necesita prolongarse, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones

graves, la necesidad de administración concomitante de simvastatina y ácido fusídico debe considerarse sólo caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Los pacientes que toman simvastatina, especialmente a dosis altas, concomitantemente con otros medicamentos con un efecto inhibitorio moderado sobre el CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra 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 amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem, se recomienda una dosis máxima de 20 mg de simvastatina.

Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y modificadores de lípidos (dosis  $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico), aunque cualquiera de ellos pueda causar miopatía cuando se administran solos. Los médicos que consideren el tratamiento concomitante de simvastatina y modificadores de lípidos (dosis  $\geq 1$  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.

La incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos que en pacientes no chinos, la coadministración de simvastatina con dosis hipolipemiantes ( $\geq 1$  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

Se ha evidenciado aumentos persistentes ( $a > 3 \times$  LSN) de las transaminasas séricas en algunos pacientes adultos que reciben simvastatina. Cuando se interrumpe de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas descienden 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 (ejemplo: 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.

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/m<sup>2</sup>, 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. 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.

#### 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 rhabdomiólisis. Esta reducción puede ocurrir como resultado de la inhibición mediante la interacción con medicamentos (ejemplo: 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%. 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.

#### Población pediátrica (10-17 años de edad)

No se dispone de información sobre el uso de simvastatina en niños menores de 10 años, tampoco se ha estudiado su uso en niños prepuberales ni en niñas antes de la menarquia. En pacientes entre 10 y 17 años se ha probado hasta una dosis de 40 mg, con los datos que se dispone no se han observado alteraciones del crecimiento o de la maduración sexual en los adolescentes ni tampoco en la duración del ciclo menstrual en adolescentes del sexo femenino. Se deberá aconsejar a las adolescentes del sexo femenino, que durante el tratamiento con simvastatina, utilicen métodos anticonceptivos adecuados. 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.

#### **Advertencias sobre excipientes:**

Simvastatina 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg: Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (Insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar estos medicamentos.

Simvastatina 20 mg y 80 mg: Estos medicamentos pueden producir reacciones alérgicas porque contienen amarillo anaranjado S (E-110). Pueden provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con 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. 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 ( $\geq 1$  g/día) de niacina.

#### Interacciones farmacocinéticas

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de medicamentos que interaccionan.

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

<b>Fármacos que interaccionan</b>	<b>Recomendaciones de prescripción</b>
<p><i>Inhibidores potentes de la CYP3A4, ejemplo:</i></p> <p>Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodona.</p> <p>Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo</p>	Contraindicados con simvastatina
<p>Otros fibratos (excepto fenofibrato) Verapamilo Diltiazem</p>	No exceder de 10 mg de simvastatina al día.
Ácido fusídico	No se recomienda con simvastatina.
Niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$ g/día)	No se recomienda con simvastatina en pacientes asiáticos.
<p>Amiodarona Amlodipino Ranolazina</p>	No exceder de 20 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 (ejemplo: nelfinavir), boceprevir, telaprevir y nefazodona. 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.

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

#### Fluconazol

Con frecuencia rara se han notificado casos de rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

#### Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina; por lo que, el uso de ciclosporina está contraindicado. 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 de la 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.

#### Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación. 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. La administración simultánea de esta combinación puede causar aumentos de las concentraciones plasmáticas de ambos agentes. El mecanismo de esta interacción (tanto si es farmacocinética como farmacodinámica o ambas) es desconocido. Se han comunicado casos de rhabdomiólisis (incluyendo casos fatales) en pacientes recibiendo esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico se considera necesario, el tratamiento con simvastatina se debe suspender durante el tratamiento con ácido fusídico.

#### Amiodarona

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina. 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 20 mg, 40 mg u 80 mg. Por lo tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 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 dosis altas de simvastatina. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 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 rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina. Por tanto, en pacientes con HoFH, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

#### Inhibidores moderados de CYP3A4

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

#### Niacina (ácido nicotínico)

Raramente se han asociado casos de miopatía y rabdomiólisis con simvastatina en tratamiento concomitante con dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  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 de simvastatina 20 mg causó un ligero aumento del AUC de simvastatina y simvastatina ácida y la Cmax 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 rabdomiólisis 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*

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**

Consulte a su médico antes de usar este medicamento.

#### Embarazo

Simvastatina está contraindicado durante el embarazo

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas por la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

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.

#### 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.

### **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.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica
	Muy rara	Deterioro de la memoria*
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Insomnio
	Frecuencia no conocida	Depresión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Rara	Estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Rara	Hepatitis/ictericia
	Muy rara	Fallo hepático mortal o no fatal.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rara	Erupción cutánea, prurito, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rara	Miopatía** (incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo, mialgia, calambres musculares.
	Frecuencia no conocida	Tendinopatía, complicada a veces con roturas.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Disfunción eréctil

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos generales	Rara	Astenia, síndrome de hipersensibilidad*** aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, - glutamil transpeptidasa), fosfatasa alcalina elevada; aumento de los niveles séricos de la CK.****

\*Con frecuencia rara se ha notificado daño cognitivo (ejemplo: 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).

\*\*Frecuencia aumentada con dosis de 80 mg/día, más altas en relación con 20 mg/día.

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

\*\*\*\*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/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

#### Niños y adolescentes (10 - 17 años)

Se desconoce si el tratamiento con simvastatina a largo plazo puede producir alteraciones físicas, intelectuales o sobre la maduración sexual. En la actualidad, no se dispone de datos suficientes de seguridad correspondientes a tratamientos superiores a 1 año

#### **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: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA01

#### 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 hidroxil-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.

### **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 de primer paso hepática. 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 muestra que no se produce acumulación del medicamento después de múltiples dosis.

#### Distribución:

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

#### Metabolismo:

- En su mayoría hepático, a través de CYP3A4.
- Derivados activos, Beta-hidroxiácido (mayor), 6'-hidroxi, 6'-hidroximetil y 6'-exometileno.
- El sustrato de CYP3A4.

#### Eliminación:

Simvastatina se absorbe activamente en los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

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

### **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**

#### Simvastatina 10 mg y Simvastatina 40 mg:

Almidón pregelatinizado, hidroxianisol butilado, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico rojo, estearato de magnesio, alcohol etílico, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, laca aluminica pigmento azul, No. 2 FD&C (CI N° 73015; CAS: 860-22-0), agua, almidón, lactosa monohidrato, povidona.

### Simvastatina 20 mg y Simvastatina 80 mg:

Almidón pregelatinizado, hidroxianisol butilado, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico rojo, estearato de magnesio, alcohol etílico, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, laca aluminica pigmento amarillo, No. 6 FD&C (C.I.: 15985:1; CAS: 2783-94-0), agua, almidón, lactosa monohidrato, povidona.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Simvastatina 10 mg se presenta en caja por 10 y 30 tabletas recubiertas en blíster PVC-PVD incoloro/aluminio.

Simvastatina 20 mg se presenta en caja por 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 200, 300, 600 Y 900 tabletas recubiertas en blíster PVC-PVD incoloro/aluminio.

Simvastatina 40 mg se presenta en caja por 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 200, 300, 600 Y 900 tabletas recubiertas en blíster PVC-PVD incoloro/aluminio.

Simvastatina 80 mg se presenta en caja por 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100, 200, 300, 600 Y 900 tabletas recubiertas en blíster PVC-PVD incoloro/aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

## **7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucaresa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

## **8. TITULAR**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

## **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

19/08/2015

#### **10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67415/FT\\_67415.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67415/FT_67415.pdf) Fecha de consulta:

**19/08/2015**

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61497/FT\\_61497.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61497/FT_61497.pdf) Fecha de consulta:

**19/08/2015**