



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SIMVASTATINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

### 3.1. Farmacodinamia

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

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

### 3.2. Farmacocinética

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo a la 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.

#### Absorción

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre un importante efecto de primer paso hepático. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad de la beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

una dosis oral de simvastatina era inferior al 5 % de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1 - 2 horas después de la administración de simvastatina. La ingesta concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

### **Distribución**

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

### **Eliminación**

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4. 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 radiactiva en el hombre, el 13 % de la radiactividad 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 especialidad farmacéutica absorbida excretada en la bilis así como especialidad farmacéutica no absorbida. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores. La simvastatina se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

### **Poblaciones especiales**

Los portadores del gen SLCO1B1 alelo c.521T C tienen actividad transportadora OATP1B1 más baja.

La exposición media (AUC) del principal metabolito activo ácido de simvastatina es 120 % en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia de 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina, que puede conducir a un mayor riesgo de rabiomiolisis.

### **3.3. Información pre-clínica sobre seguridad**

En base a los estudios convencionales sobre farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenia, 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.





#### 4. INDICACIONES

- Tratamiento de la hipercolesterolemia
- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia de tipo II y IV de Fredrickson).
- Prevención y tratamiento de eventos vasculares coronarios asociados a cardiopatía isquémica en pacientes con alto riesgo.
- Reducción del riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos e isquemia cerebral transitoria.
- Prevención en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemia) o con cardiopatía ya existente.

#### 5. POSOLOGIA

##### 5.1. Dosis

Adultos: 10 mg - 40 mg/día.

##### 5.2. Dosis máxima:

Adulto: 80mg/día, en aquellos pacientes donde la terapia convencional con simvastatina de 10 a 40 mg/día, no reduzca los niveles de colesterol a valores normales.

##### 5.3. Poblaciones especiales

###### **Insuficiencia renal**

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

###### **Ancianos**

No es necesario ajustar la dosis.

###### **Niños y adolescentes (< de 18 años)**

No se han establecido la eficacia y la seguridad del uso en niños. Por tanto, no se recomienda el uso pediátrico de Simvastatina.

##### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

El intervalo de dosis es de 10 - 40 mg/día, administrado oralmente en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg solo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares





y en aquellos pacientes donde la terapia convencional con simvastatina de 10 a 40 mg/día, no reduzca los niveles de colesterol a valores normales.  
El comprimido no debe dividirse.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $>1/10$ )
- Frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ )
- Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ )
- Raras ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )
- Muy raras ( $<1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raras: Anemia.

### Trastornos gastrointestinales

Raras: Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, sequedad de la boca, enfermedad por reflujo esofágico, diarrea, pancreatitis, gastritis.

### Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis, ictericia.

### Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Diabetes Mellitus, la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas mayor o igual 5,6 mmol/L, el  $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$ , triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

### Trastornos del sistema nervioso

Raras: Mareo, cefalea, neuropatía periférica, insomnio, parestesias.

Frecuencia no conocida: Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas, pérdida de la memoria, disfunción sexual.

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: mialgias miopatía, rbdomiólisis, calambres musculares.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Erupción cutánea, prurito, alopecia.





## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Astenia.

### Exploraciones complementarias

Raras: Aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, glutamil transpeptidasa), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

#### Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos:

El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos y niacina (ácido nicotínico) (> 1g/día). Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos.

#### Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre simvastatina:

Interacciones que afectan a la CYP 3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Entre estos se incluyen: itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

Por tanto, la combinación con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazadona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es ineludible, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con algunos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis más altas de simvastatina. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, ciclosporina aumenta el AUC de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con dosis elevadas de simvastatina.

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina.

El uso concomitante de simvastatina en dosis superiores a 40 mg/día causa un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4.

El zumo de pomelo (toronja) inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de jugo de toronja (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida.

El consumo de 240 mL de jugo de toronja por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con simvastatina.

En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y realizar controles periódicos frecuentes al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas de este parámetro. 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 discontinuara, el mismo procedimiento debe ser repetido.

## 8. ADVERTENCIAS

### 8.1. Generales

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con cifras de creatin kinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía a veces se manifiesta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman simvastatina combinada con otro hipolipemiante, como, por ejemplo: ezetimiba - simvastatina.





El tratamiento con simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, mayores de 65 años, pacientes de sexo femenino, hipertiroidismo no controlado, disfunción hepática secundaria a rabdomiólisis, hipotensión arterial, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos endocrinos, electrolíticos e infecciones agudas y graves. Alcoholismo-

Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios

Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato

Este producto puede ocasionar aumento de las transaminasas y de la creatininfosfoquinasa (CPK), por lo que es obligatoria su evaluación trimestral si usa la dosis de 80 mg/día de Simvastatina.

La CPK puede aumentar significativamente si se asocia al tratamiento con inmunosupresores.

En pacientes que presentan miopatías, debe evaluarse la posibilidad de rabdomiólisis y reconsiderarse la suspensión del tratamiento.

La simvastatina presentó efectos teratogénicos y carcinogénicos en animales cuando se administró por tiempo prolongado (21 meses) y a dosis altas.

## 8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchas especialidades farmacéuticas se excretan en la leche humana, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman Simvastatina no deben amamantar a sus hijos. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. PRECAUCIONES

En pacientes con factor de riesgo que predisponga el desarrollo de insuficiencia renal, secundaria a rabdomiólisis como: hipotensión arterial, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos endocrinos, electrolíticos o trastornos convulsivos no controlados, infecciones agudas graves.

Durante la administración de este producto se puede ocasionar aumento de las transaminasas y de la creatinfosfoquinasa (CPK), por lo que es obligatoria su evaluación trimestral si se usa la dosis de 80 mg/día.

La CPK puede aumentar significativamente si se asocia el tratamiento con inmunosupresores.





En pacientes que presentan miopatías, debe evaluarse la posibilidad de rhabdomiolisis y considerarse la suspensión del tratamiento.

## 10. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a simvastatina o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal aguda.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.
- Pacientes pediátricos.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (como: itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazadona).
- Elevaciones persistentes inexplicables en las transaminasas.

## 11. SOBREDOSIS

### 11.1. Signos y síntomas

La sobredosis de simvastatina puede producir exacerbación de las reacciones adversas. Se pueden presentar los síntomas siguientes: dolor muscular, debilidad o calambres musculares, se deben determinar las concentraciones de CK, las cuales pueden estar significativamente elevados con valores superiores a 5 veces los niveles séricos normales, igualmente ocurre con las transaminasas séricas. Se han notificado algunos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

### 11.2. Tratamiento

En caso de producirse sobredosis, lo primero será interrumpir el tratamiento con simvastatina, e instaurar lo siguiente:

Si la ingesta por vía oral ha sido reciente (menor o igual 1 hora), se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo (50g).

Terapia de sostén.

Mantenimiento de una adecuada permeabilidad de las vías aéreas, oxigenación y ventilación.

Tratamiento sintomático.

La monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

No existe un antídoto específico.

## 12. TEXTOS DE ETIQUETA Y EMPAQUE

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.  
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este medicamento, leer el prospecto interno.

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En pacientes menores de 18 años de edad.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

