



Simvastatina 5, 10 y 20 mg • Comprimidos recubiertos

**REACCIONES
ADVERSAS**

colesterol al menos por la primera década y a que la droga no ha sido estudiada en sujetos menores a 20 años, no se recomienda su uso en esta población.

Las reacciones adversas de la Simvastatina son usualmente leves y transitorias. Se han evaluado en 21.000 pacientes las reacciones adversas graves y en general se concluyó que la Simvastatina es bien tolerada.

A continuación se mencionan reacciones que han presentado drogas de este tipo. No todos los efectos mencionados se asocian a la terapia con Simvastatina.

Músculos esqueléticos: calambres, mialgias, miopatías, rhabdomiolisis, artralgias.

Sistema nervioso: disfunción de algunos nervios craneanos que pueden traer alteraciones en el gusto, deterioro del movimiento extraocular, paresia facial. Tremor, desequilibrio, vértigo, pérdida de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, parálisis del nervio periférico, disturbios psíquicos, ansiedad, insomnio, depresión.

Hipersensibilidad: Raramente se ha reportado hipersensibilidad que puede manifestarse como anafilaxis, angioedema, síndrome simil lupus eritematoso, polimialgia reumática, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positivo, aumento de ESR, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, rubor, malestar, disnea, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme que puede incluir al Síndrome de Stevens- Johnson.

Gastrointestinales: pancreatitis, hepatitis incluído hepatitis crónica, ictericia colestática, hígado graso y raramente cirrosis, necrosis fulminante hepática y hepatoma. Anorexia, vómitos.

Dermatológicos: Alopecia, prurito. Cambios varios en piel como nódulos, depigmentación, sequedad en piel y en membranas mucosas. Cambios en cabello y uñas.

Aparato reproductivo: ginecomastia, pérdida de la libido, disfunción en la erección.

Vista: progreso de cataratas, oftalmoplegia.

Laboratorio: aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina, g -glutamyl transpeptidasa y la bilirrubina. Anormalidades de la función tiroidea.

SOBREDOSIFICACION

Solo unos pocos casos de sobredosis han sido reportados sin ningún sintoma específico y todos los pacientes se han recuperado sin secuela alguna. La dosis máxima de sobredosis reportada es de 450 mg. Hasta no recopilar más experiencia sobre las sobredosis con Simvastatina no se puede recomendar tratamiento alguno. Hasta el presente no se conoce la dializabilidad de la Simvastatina. Igualmente, ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 y 4658-7777**

**INFORMACION PARA
EL PACIENTE**

Respete las indicaciones de su médico. Infórmele a su médico la aparición sin explicación aparente de dolor muscular, debilidad, sensibilidad anormal al tacto, particularmente si se acompaña de malestar y/o fiebre.

PRESENTACION

Simvastatin Vannier 5-10-20: envases conteniendo 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos (los tres últimos para uso hospitalario)

CONSERVACION

Conservar entre 5 °C y 30 °C, en su envase original.
MANTENER FUERA DEL CALOR DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por:



Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta Industrial y Administración:
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tels.: (011) 4303-4365/4366/4114

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.522
Rev. 11-97
IPPR02711

visualpoint.com.ar

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Simvastatina	5,00	10,00	20,00 mg
Lactosa monohidrato.....	59,32	118,65	174,30 mg
Almidón de maíz.....	25,43	50,85	74,70 mg
Almidón glicolato de sodio	2,00	4,00	6,00 mg
Lauril sulfato de sodio.....	0,25	0,50	1,00 mg
Povidona K30	7,00	14,00	21,00 mg
Estearato de magnesio	1,00	2,00	3,00 mg
Rojo allura L.A. y Opadry II			c.s.

**ACCION
TERAPEUTICA**

Agente hipocolesterolemizante total. Reduce el LDL- colesterol y eleva los niveles de HDL- colesterol, disminuyendo así la relación de colesterol total y LDL-colesterol con HDL-colesterol.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria tipo IIa y IIb. Hipercolesterolemia combinada con hipertrigliceridemia. Hipercolesterolemia que no mejora con medidas no farmacológicas. Hipercolesterolemia en general.

**ACCION
FARMACOLOGICA**

La Simvastatina reduce la concentración normal o elevada del colesterol LDL. El LDL es formado por una lipoproteína de muy baja densidad y es catabolizado predominantemente por el receptor de LDL de alta afinidad. Su acción la ejerce disminuyendo la concentración de VLDL- colesterol y la inducción del receptor de LDL apuntando a reducir la producción de LDL y aumentar su catabolismo. También hay una caída de los niveles de la Apolipoproteína B, esto nos indica que la reducción de la LDL es sólo de la circulante. Reduce momentáneamente el VLDL y triglicéridos plasmáticos y puede producir incrementos variables del HDL. La Simvastatina es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, siendo uno de los pasos iniciales en la biosíntesis del colesterol.

FARMACOCINETICA

La Simvastatina es una lactona que in vivo se hidroliza rápidamente a 6-hidroxiácido, que es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Tras una toma oral el 13 % de la droga es excretada por orina y el 60 % por heces, eliminando esta última tanto la droga absorbida y excretada por vía biliar como la droga no absorbida. Alcanza una concentración plasmática máxima a las 4 horas de la ingesta oral y rápidamente declina hasta una concentración del 10 % a las 12 horas post- ingesta. Su absorción oral es un 85 % de la dosis si se compara con la vía endovenosa. La Simvastatina es sometida a una exhaustiva extracción por mecanismo de primer paso en hígado, lugar principal de su acción y subsecuentemente es excretada una cantidad equivalente de la droga por bilis.

Como consecuencia de la extracción sufrida en hígado la cantidad de droga disponible en la circulación no supera al 60 %. Estudios hechos en individuos sanos han mostrado que no más del 5 % de la dosis oral de Simvastatina llega a circulación como inhibidor activo. Tanto la Simvastatina como su metabolito β - hidroxiácido se unen en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas. (Aprox. 95 %). No se han realizado estudios en animales para demostrar si la droga cruza la barrera hematoencefálica y placenta, sin embargo se ha administrado la droga marcada radioactivamente a ratas y se vio que sí cruza la barrera hematoencefálica. Los metabolitos más activos de la Simvastatina son el β - hidroxiácido y sus 6'-hidroxilo, 6'-hidroxilo metil y 6'-exometil derivados. Alcanzan una concentración plasmática pico los inhibidores activos totales en 1,3 a 2,4 horas tras la toma. Aún siendo la dosis terapéutica recomendada de 5 a 40 mg/ día, no hubo una desviación sustancial de la linealidad del AUC de inhibidores en la circulación general con un incremento de la dosis tan alto como 120 mg. En estado de ayuno, el perfil de inhibidores presentes en plasma no cambia cuando la Simvastatina es dada inmediatamente antes de una comida con bajo contenido graso. Estudios cinéticos con otros inhibidores de la reductasa con una vía de eliminación similar mostraron que a dosis elevadas solo habría acumulación en pacientes con insuficiencia renal.

**POSOLOGIA - MODO
DE ADMINISTRACION**

El paciente deberá seguir una dieta baja en grasas antes de empezar a tratarse con Simvastatina y continuar con la dieta una vez decidido el tratamiento con **Simvastatin Vannier**. Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg diarios administrados por vía oral a la noche. La dosis sugerida es de 5 - 40 mg diarios en una sola toma oral por la noche. Es conveniente determinar la dosis para cada paciente según los niveles basales de LDL colesterol y la respuesta del paciente. En pacientes que deben reducir los niveles de colesterol en un 20 % o más se recomienda una dosis inicial de 10 mg diarios y para aquellos con menor porcentaje de reducción o para personas de edad avanzada 5 mg diarios. Se sugiere realizar los ajustes de la dosificación en intervalos mayores a 4 semanas. Deberán monitorearse periódicamente los niveles de colesterol y considerar disminuir la dosis de Simvastatina cuando se vea una reducción significativa de los mismos. En ancianos se administrará 20 mg o menos de **Simvastatin Vannier** para una reducción máxima de los niveles de LDL. Pacientes que reciben en forma concomitante inmunodepresores deberían comenzar con dosis de 5 mg diarios y no exceder los 10 mg diarios. La Simvastatina es efectiva tanto sola como combinada con secuestrantes del ácido biliar. Deberá evitarse el uso conjunto con drogas de tipo fibras como el gemfibrozil o el clofibrate

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario una modificación de la dosis ya que la Simvastatina no se elimina en cantidades significativas por vía urinaria. De todos modos en pacientes con insuficiencia renal severa deberían administrarse en su inicio 5 mg diarios y monitorear frecuentemente la respuesta.

CONTRAINDICACIONES

La Simvastatina está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la droga o a algún componente de la formulación. En caso de disfunción hepática o de un inexplicable nivel alto persistente de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia: La aterosclerosis es un proceso crónico; la suspensión de la terapia con antihipercolesterolemicos durante el embarazo tendrían un bajo impacto en la terapéutica a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Tanto el colesterol como otros productos de la biosíntesis del mismo son componentes esenciales en el desarrollo fetal como la síntesis de esteroides y las membranas celulares. Debido a la capacidad de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, como la Simvastatina, de disminuir la síntesis de colesterol y otros productos posibles de la biosíntesis del mismo, la Simvastatina puede causar daño fetal cuando se la administra a embarazadas. Por lo tanto está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. Solo deberá administrarse a mujeres con poca posibilidad de concepción. Si la paciente se embaraza durante la administración de la droga, deberá discontinuarse el tratamiento y el paciente deberá considerar la posibilidad de un riesgo fetal potencial.

ADVERTENCIAS

Función hepática: aumentos persistentes de las transaminasas séricas (más de 3 veces sobre los límites normales) sucede en el 1 % de los pacientes tratados con Simvastatina. En cuanto se suspende la administración de Simvastatina los niveles retornan lentamente en los niveles anteriores al tratamiento. Estos aumentos no están asociados con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda evaluar la función hepática antes de comenzar el tratamiento, a las 6 y 12 semanas después del inicio de la terapia o de aumento de la dosis y periódicamente (por ej. cada 6 meses) luego de suspender la misma. Aquellos pacientes con aumento de las transaminasas, deberían ser monitoreados en una segunda evaluación hepática para confirmar los resultados y hacer un seguimiento hasta que se retorne a los parámetros normales. En caso de un incremento de AST o ALT por tres veces sobre el límite de los valores normales o en forma continua se recomienda suspender la administración de la Simvastatina.

Debe administrarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol o que padecen o padecieron de disfunción hepática.

Músculo- Esquelético: Solo casos aislados de rhabdomiolisis con falla aguda renal secundaria a mioglobinuria han sido asociados con la terapia con Simvastatina como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa administrados solos o en forma concomitante con: 1) terapias inmunosupresoras incluida la ciclosporina en pacientes cardiotransplantados, 2) gemfibrozil o dosis hipocolesterolemicas (≥ 1 g/ día) de ácido nicotínico en pacientes no transplantados, o 3) eritromicina en pacientes graves. Algunos pacientes que han desarrollado rhabdomiolisis en asociación con inhibidores de la reductasa tenían una insuficiencia renal preexistente comúnmente como consecuencia de diabetes. En la mayoría de los individuos que han respondido poco satisfactoriamente a la terapia con Simvastatina o al gemfibrozil solos, se podría considerar los posibles beneficios de una terapia conjunta en contraposición del riesgo de una grave miopatía, rhabdomiolisis y falla renal aguda que ella presenta. Mientras que este riesgo no se sabe si no sucede también en la terapéutica con gemfibrozil u otras fibras solas, incluido el clofibrate. De todas formas debería evitarse el uso conjunto de Simvastatina con otras fibras.

Debilidad muscular acompañada por un marcado incremento de la fosfoquinasa creatina se observó en pacientes con trasplante renal a los que se trató con Simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa y ciclosporina luego de la terapia con el agente antifúngico sistémico itraconazole. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los derivados azólicos antifúngicos inhiben la síntesis del colesterol en distintas etapas de su biosíntesis. Debería discontinuarse temporalmente la terapia con Simvastatina en pacientes que reciban ciclosporina y necesiten una terapia con antifúngicos del tipo derivados azólicos, aquellos no tratados con ciclosporina deberán ser seguidos muy de cerca en caso de requerir tratamiento con antifúngicos sistémicos del tipo de derivados azólicos.

La Simvastatina deberá suspenderse o discontinuarse su uso en cualquier paciente con una condición seria o aguda relacionada con una miopatía o que presente un factor de riesgo que lo predisponga desarrollar una falla renal secundaria a una rhabdomiolisis (por ej. infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, desórdenes severos metabólicos, endócrinos o electrolíticos, etc)

Deberá considerarse una miopatía en aquellos pacientes que manifiesten mialgias difusas, debilidad muscular y/o una marcada elevación de CPK. Se aconsejará a los pacientes reportar cualquier inexplicable dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular especialmente si se acompañan con malestar o fiebre. Se discontinuará la terapia con Simvastatina en casos de marcados incrementos de los niveles de CPK o cuando se sospecha o se diagnostica una miopatía.

PRECAUCIONES

Generales: Antes de recurrir a la terapia con Simvastatina debería intentarse controlar los niveles de colesterol con una dieta apropiada, ejercicio físico y pérdida de peso en pacientes obesos.

La Simvastatina puede elevar los niveles de fosfoquinasa creatina y de transaminasas (ver advertencias y reacciones adversas). Deberá tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor de pecho tratados con la droga.

La Simvastatina es menos efectiva en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, posiblemente porque estos pacientes muestran una baja funcionalidad de los receptores LDL.

Interacciones medicamentosas: (ver advertencias para drogas inmunosupresoras, itraconazole, gemfibrozil, ácido nicotínico y eritromicina)

Ya que la Simvastatina no interfiere con la farmacocinética de la antipirina, no se espera que haya interferencia con otras drogas metabolizadas por la misma vía de las isoenzimas citocromales.

La administración concomitante de dosis únicas de digoxina en hombres voluntarios tratados con Simvastatina mostró un leve incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina (menor a 0,3 ng/ml) comparado con la administración de digoxina mas un placebo. Deberá monitorearse apropiadamente a pacientes que reciben digoxina y Simvastatina simultáneamente.

En pacientes tratados con Simvastatina 20 - 40 mg diarios y warfarina se observó un efecto moderadamente potenciado de los anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina medido como INR aumentó de niveles basales de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en estudios en voluntarios y en pacientes respectivamente. Han sido reportado aumentos en los tiempos de protrombina y sangrado en pacientes que recibían otros inhibidores de la reductasa y anticoagulantes cumarínicos. En estos pacientes deberá determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar la terapia con Simvastatina e inmediatamente después de comenzada para observar si se producen alteraciones significativas en el tiempo de protrombina; también deberá evaluarse luego de un cambio de dosis. No hay relación cuando se informe sangrado o aumento en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes con el tratamiento con Simvastatina.

No ha sido determinado el efecto de la Simvastatina sobre la cinética y la absorción de colestiramina.

Estudios clínicos han demostrado que la Simvastatina no reduce las concentraciones basales plasmáticas de cortisol o deteriora la reserva adrenal y tampoco reduce la concentración basal plasmática de testosterona. Otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa mostraron reducir la testosterona plasmática secretada por estímulo de HCG. Este efecto no ha sido estudiado aún con la Simvastatina. No han sido estudiados en un adecuado número de pacientes hombres el efecto de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen los efectos sobre el eje pituitario gonadal en mujeres premenopáusicas. Aquellos pacientes que desarrollen evidencias clínicas de disfunciones endócrinas deberán ser evaluados apropiadamente.

Deberá prescribirse con cuidado los inhibidores de la HMG-CoA reductasa u otro agente hipocolesterolemico en pacientes en quienes se busque bajar los niveles de colesterol y estén siendo medicados a su vez con otras drogas (por ej. ketoconazole, espirolonactona, cimetidina) ya que podrían disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas.

Sistema nervioso central: Se observó degeneración en el nervio óptico en estudios realizados en perros a los que se le han administrados dosis equivalentes a 44 veces la dosis en humanos de 40 mg/diarios por 14 semanas.

Otros estudios también realizados en perros han evidenciado daño vascular en el SNC caracterizado por hemorragia perivascular y edema, infiltración de células monocucleares en espacios perivascuales, depósitos fibrosos perivascuales y necrosis de vasos pequeños cuando se administró Simvastatina en dosis equivalentes a 50 veces la dosis en humanos de 40 mg diarios. Lesiones similares se presentaron también con muchas otras drogas de este tipo.

Carcinogénesis, Mutagénesis e Infertilidad: Se han evidenciado efectos carcinogénicos en ratones a los que se les administró dosis equivalentes en humanos a 3, 15 y 33 veces más altas que la concentración máxima en plasma alcanzada tras una dosis oral de 40 mg.

No hubo evidencias de mutagénesis en estudios mutagénicos microbiológicos.

En estudios realizados sobre infertilidad en animales (ratas y perros), los resultados no han demostrado significancia clínica en humanos respecto a una disminución de la fertilidad masculina.

Embarazo: (ver contraindicaciones) No ha sido establecida la seguridad de su uso en el embarazo. Estudios en ratas no han mostrado efectos teratogénicos cuando se les administró la Simvastatina pero si con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Lactancia: Se desconoce si la Simvastatina es excretada en la leche, pero debido a que otras drogas de este tipo son excretadas en pequeñas cantidades y por los serios riesgos potenciales que esto podría ocasionar a los lactantes (ver contraindicaciones) se aconseja no dar de mamar si se está siendo medicada con Simvastatina.

Uso pediátrico: No ha sido establecida la seguridad y la efectividad del uso de la Simvastatina en niños y adolescentes. Debido a que en niños y adolescentes no es beneficioso disminuir los niveles de