



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-77934403-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-77934403-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FABRA S.A. solicita la aprobación de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIMVASTATINA FABRA / Simvastatina; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / Simvastatina 10 mg, Comprimidos Recubiertos / Simvastatina 20 mg; aprobada por Certificado N° 54.818.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS FABRA S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada SIMVASTATINA FABRA / Simvastatina; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / Simvastatina 10 mg, Comprimidos Recubiertos / Simvastatina 20 mg; los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2024-14718219-APN-DERM#ANMAT, IF-2024- 14717427-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-14717106-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-14716886-APN-DERM#ANMAT; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-14718343-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-14718508-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.818 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-77934403-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

INFORMACION PARA EL PACIENTE

SIMVASTATINA FABRA

SIMVASTATINA

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES SIMVASTATINA FABRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR SIMVASTATINA FABRA**
- 3. CÓMO USAR SIMVASTATINA FABRA**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE SIMVASTATINA FABRA**
- 6. PRESENTACIONES E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES SIMVASTATINA FABRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Simvastatina es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol “malo” (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, simvastatina eleva las concentraciones del colesterol “bueno” (colesterol HDL). Simvastatina es miembro de una clase de medicamentos llamados estatinas.

El colesterol es una de las sustancias grasas que se encuentran en la corriente sanguínea. Su colesterol total se compone principalmente del colesterol LDL y el HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol “malo” porque se puede acumular en las paredes de sus arterias formando placas. Con el tiempo, esta acumulación de placa puede provocar un estrechamiento de las arterias. Este estrechamiento puede hacer más lento o interrumpir el flujo sanguíneo a órganos

vitales como el corazón y el cerebro. Esta interrupción del flujo sanguíneo puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL a menudo se denomina colesterol “bueno” porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias y las protege de las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa en su sangre que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca.

Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol.

Simvastatina se usa, junto con una dieta reductora del colesterol, si tiene:

- niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria) o niveles elevados en sangre de sustancias grasas (hiperlipidemia mixta),
- una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos,
- cardiopatía coronaria (CC) o si tiene un elevado riesgo de cardiopatía coronaria (porque tiene diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otra enfermedad de los vasos sanguíneos). Simvastatina puede prolongar su vida reduciendo el riesgo de problemas de cardiopatía, independientemente de la cantidad de colesterol en su sangre.

En la mayoría de las personas, no hay síntomas inmediatos de colesterol alto. Su médico puede medir su colesterol con un sencillo análisis de sangre. Visite a su médico regularmente, vigile su colesterol y hable con su médico de sus objetivos.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SIMVASTATINA FABRA

No tome Simvastatina Fabra

- si es alérgico a simvastatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si actualmente tiene problemas en el hígado,
- si está embarazada o en periodo de lactancia,
- si está tomando medicamentos con uno o más de uno de los siguientes principios activos:
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos).
 - Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones).
 - Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (los inhibidores de la proteasa del VIH se usan para tratar las infecciones del VIH.
 - Boceprevir o telaprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).
 - Nefazadona (utilizado para tratar la depresión).
 - Cobicistat.



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- Gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol).
 - Ciclosporina (utilizado en pacientes con trasplante de órganos).
 - Danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis, una enfermedad en la que la capa interna del útero crece fuera del útero),
 - si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y simvastatina puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- No tome más de 40 mg de simvastatina si está tomando lomitapida (utilizada para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).
Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento está en la lista anterior.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Simvastatina Fabra:

- _ de todos sus problemas médicos, incluidas las alergias
- _ si consume cantidades importantes de alcohol
- _ si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática. Simvastatina puede que no sea adecuado para usted
- _ si tiene prevista una operación. Puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de simvastatina durante un breve periodo de tiempo,
- _ si usted es asiático, ya que puede necesitar una dosis diferente.
- _ si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar simvastatina y también si tiene algún síntoma de problemas en el hígado mientras toma simvastatina. Esto es para comprobar lo bien que funciona su hígado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar lo bien que funciona su hígado después de que empiece el tratamiento con simvastatina.

Mientras usted esté tomando este medicamento su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Informe a su médico si tiene una enfermedad pulmonar grave.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que en raras ocasiones,

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor con dosis elevadas de simvastatina, especialmente con la dosis de 80 mg. El riesgo de fallo muscular también es mayor en determinados pacientes. Hable con su médico si alguna de las siguientes situaciones le afecta a usted:

- consume grandes cantidades de alcohol
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de tiroides
- tiene 65 años o más
- es mujer
- alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen el colesterol llamados “estatinas” o fibratos
- usted o un familiar cercano tienen un problema muscular hereditario.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad del tratamiento con simvastatina se estudió en chicos de edades comprendidas entre 10 y 17 años y en chicas que tuvieron su primer periodo menstrual (menstruación) al menos un año antes. No se ha estudiado simvastatina en niños menores de 10 años. Para más información consulte a su médico.

Otros medicamentos y Simvastatina Fabra

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Tomar simvastatina con alguno de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares (algunos de estos ya están incluidos en la sección anterior “No tome Simvastatina Fabra”).

- Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con simvastatina. El uso de simvastatina con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis).
- ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados),
- danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis, una enfermedad en la que la capa interna del útero crece fuera del útero)
- medicamentos con un principio activo como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos)
- fibratos con un principio activo como gemfibrozilo y bezafibrato (utilizados para reducir el colesterol)

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

_ eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas)

_ inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (utilizados para tratar el SIDA)

antivirales para la hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)

_ nefazodona (utilizado para tratar la depresión)

_ medicamentos con el principio activo cobicistat

_ amiodarona (utilizado para tratar el ritmo cardiaco irregular)

_ verapamilo, diltiazem o amlodipino (utilizados para tratar la presión arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón)

_ lomitapida (utilizado para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras)

_ daptomicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones de la piel y de la estructura de la piel con complicaciones y bacteriemia). Es posible que los efectos adversos que afectan a los músculos puedan ser mayores cuando este medicamento se toma durante el tratamiento con simvastatina (por ejemplo simvastatina). Su médico puede decidir que deje de tomar simvastatina por un tiempo

_ colchicina (utilizado para tratar la gota).

Así como con los medicamentos indicados anteriormente, comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. En especial, informe a su médico si está tomando medicamentos con alguno de los siguientes principios activos:

_ medicamentos con un principio activo para prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fenprocumón o acenocumarol (anticoagulantes)

_ fenofibrato (también utilizado para reducir el colesterol)

_ niacina (también utilizado para reducir el colesterol)

_ rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis).

También debe informar a cualquier médico que le recete un nuevo medicamento que usted está tomando simvastatina.

Toma de Simvastatina Fabra con alimentos y bebidas

El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran cómo el cuerpo utiliza algunos medicamentos, incluyendo simvastatina. Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome simvastatina si está embarazada, si está tratando de quedarse embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si se queda embarazada

mientras está tomando simvastatina, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. No tome simvastatina si está en periodo de lactancia porque se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que simvastatina interfiera con su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas sufren mareos después de tomar simvastatina.

Simvastatina Fabra contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR SIMVASTATINA FABRA

Su médico determinará la dosis por comprimido apropiada para usted, dependiendo de su estado, su tratamiento actual y de la situación de su riesgo personal.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de empezar a tomar simvastatina, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol.

Posología:

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día por vía oral.

Adultos:

La dosis recomendada de inicio es de 10, 20 o, en algunos casos, 40 mg al día. Después de al menos 4 semanas, su médico puede ajustarle la dosis hasta un máximo de 80 mg al día. No tome más de 80 mg al día.

Su médico puede recetarle dosis inferiores, sobre todo si está tomando ciertos medicamentos indicados anteriormente o si padece ciertos trastornos renales.

La dosis de 80 mg sólo se recomienda a pacientes adultos con niveles muy altos de colesterol y con un elevado riesgo de problemas por enfermedades de corazón que no han alcanzado su objetivo de colesterol con dosis más bajas.

Uso en niños y adolescentes:

En los niños y adolescentes con edades entre 10 y 17 años, la dosis diaria recomendada para iniciar el tratamiento es de 10 mg, por la noche. La dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg.

Forma de administración:

Tome simvastatina por la noche. Puede tomarlo con o sin alimentos. Siga tomando simvastatina hasta que su médico le diga que deje de tomarlo.

Si su médico le ha recetado simvastatina junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contiene algún secuestrante de ácidos biliares, debe tomar

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

simvastatina por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

El comprimido se puede partir en dosis iguales.

Si toma más Simvastatina Fabra del que debe

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

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

Si olvidó tomar Simvastatina Fabra

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Al día siguiente, tome su cantidad normal de simvastatina a la hora de siempre.

Si interrumpe el tratamiento con Simvastatina Fabra

_ Hable con su médico o farmacéutico porque su colesterol puede subir de nuevo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes términos se utilizan para describir con qué frecuencia se han notificado los efectos adversos:

_ Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

_ Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

_ Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves raros.

Si cualquiera de estos efectos adversos graves se produce, deje de tomar el medicamento e informe a su médico de forma inmediata o vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano.

_ dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares. En raras ocasiones, estos problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

_ reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) que incluyen:

_ hinchazón de la cara, lengua y garganta, que puede causar dificultad al respirar (angioedema)

_ intenso dolor muscular, normalmente en los hombros y caderas

_ erupción cutánea con debilidad de los músculos de los miembros y del cuello

_ dolor o inflamación de las articulaciones (polimialgia reumática)

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- _ inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis)
 - _ hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón (dermatomiositis), urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos
 - _ dificultad en la respiración (disnea) y malestar general
 - _ síndrome pseudolúpico (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones y efectos en las células sanguíneas)
 - _ inflamación del hígado con los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel y los ojos, picor, orina de color oscuro o heces de color pálido, sentirse cansado o débil, pérdida de apetito; insuficiencia hepática (muy rara)
 - _ inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.
- Raramente, también se han notificado los siguientes efectos adversos:
- _ bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
 - _ adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas
 - _ dolor de cabeza, sensación de hormigueo, mareos
 - _ trastornos digestivos (dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, diarrea, náuseas, vómitos)
 - _ erupción cutánea, picor, pérdida de pelo
 - _ debilidad
 - _ problemas de sueño (muy raro)
 - _ poca memoria (muy raro), pérdida de memoria, confusión
 - _ visión borrosa y deterioro de la visión.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves muy raros:

- _ Una reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica)
- _ Erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas)
- _ Rotura muscular
- _ Ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres).

También se han notificado los siguientes efectos adversos pero a partir de la información disponible no puede estimarse la frecuencia (frecuencia no conocida):

- _ disfunción eréctil
- _ depresión
- _ inflamación de los pulmones lo que provoca problemas al respirar incluyendo tos persistente y/o dificultad al respirar o fiebre
- _ problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón.
- _ miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
- _ miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Posibles efectos adversos adicionales notificados con algunas estatinas:

_ trastornos del sueño, incluyendo pesadillas

_ disfunción sexual

_ diabetes. Es más probable si usted tiene niveles altos de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y tensión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento

_ dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante, que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con simvastatina (frecuencia no conocida).

Pruebas complementarias

En algunos análisis de sangre se observaron elevaciones de la función hepática (transaminasas) y en una enzima del músculo (creatina cinasa).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente con los CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel. 011-4962-6666/4962-2247**
- **Hospital A. Posadas – Tel. 011-4654-6648/4658-7777**

5. CONSERVACIÓN DE SIMVASTATINA FABRA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Mantener a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina	10,00 mg
--------------	-------	----------

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Butilhidroxianisol	0,026 mg
Povidona	0,75 mg
Acido ascórbico	3,50 mg
Acido cítrico	1,70 mg
Croscarmelosa	20,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Lactosa monohidrato	125,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p	250,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,25 mg
Talco	1,32 mg
Dióxido de titanio	3,04 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15.....	6,74 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene

Simvastatina	20,00 mg
Butilhidroxianisol	0,052 mg
Povidona (PVP K30)	1,27 mg
Acido ascórbico	7,00 mg
Acido cítrico	3,40 mg
Croscarmelosa	21,05 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,24 mg
Lactosa monohidrato	120,48 mg
Estearato de magnesio	2,08 mg
Celulosa microcristalina c.s.p	265,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,38 mg
Talco	1,40 mg
Dióxido de titanio	3,22 mg

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Hidroxipropilmetilcelulosa E15..... 7,13 mg

Presentación

Contenido por unidad de venta, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe ser usado bajo control y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Mantener este y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 54818

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Firmado digitalmente por: FABRA
Guillermo Julio
Fecha y hora: 04.07.2023 15:59:34

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. Simvastatina EX-2023-77934403- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:07:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:07:29 -03:00



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE PROSPECTO
SIMVASTATINA FABRA
SIMVASTATINA
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina	10,00 mg
Butilhidroxianisol	0,026 mg
Povidona	0,75 mg
Acido ascórbico	3,50 mg
Acido cítrico	1,70 mg
Croscarmelosa	20,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Lactosa monohidrato	125,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p	250,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,25 mg
Talco	1,32 mg
Dióxido de titanio	3,04 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15.....	6,74 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene

Simvastatina	20,00 mg
Butilhidroxianisol	0,052 mg
Povidona (PVP K30)	1,27 mg

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Acido ascórbico	7,00 mg
Acido cítrico	3,40 mg
Croscarmelosa	21,05 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,24 mg
Lactosa monohidrato	120,48 mg
Estearato de magnesio	2,08 mg
Celulosa microcristalina c.s.p	265,00 mg
Polietilenglicol 6000	2,38 mg
Talco	1,40 mg
Dióxido de titanio	3,22 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15.....	7,13 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiante.

Código ATC: C10A A01

INDICACIONES:

El tratamiento con hipolipemiantes está destinado a los pacientes con riesgo aumentado de padecer eventos clínicos relacionados con la arteriosclerosis en función de la colesterolemia, la presencia de enfermedades coronarias u otros factores de riesgo.

Los medicamentos hipolipemiantes deben ser usados como complemento de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas han resultado insuficientes.

En los pacientes con enfermedades: cardíaca coronaria e hipercolesterolemia SIMVASTATINA FABRA está indicado para reducir el riesgo de mortalidad total al disminuir la muerte de origen coronario, reducir el riesgo de miocardio no fatal; reducir el riesgo de ser sometido a procedimientos de revascularización miocárdica y reducir el riesgo de ictus o crisis isquémicas transitorias.

En las hiperlipidemias SIMVASTATINA FABRA está indicado como un complemento de la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol-LDL, las apolipoproteínas B y los triglicéridos y para aumentar el colesterol-HDL, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en las dislipemias mixtas (tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson).

SIMVASTATINA FABRA también está indicado para reducir el colesterol total y el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, como

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (ejemplo aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento deben excluirse las hipercolesterolemias secundarias (por ejemplo diabetes mellitus no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedades hepáticas obstructivas, otros tratamientos con drogas, alcoholismo) y debe realizarse la determinación de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos. En muchos pacientes con hipertrigliceridemia, el colesterol-LDL puede estar bajo o normal aunque el colesterol total se encuentra elevado.

En estos casos SIMVASTATINA FABRA no está indicado.

La determinación de los lípidos debería realizarse a intervalos no menores de 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

ACCION FARMACOLOGICA:

La Simvastatina es un hipolipemiante perteneciente al grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La Simvastatina es una lactona inactiva que, después de la digestión oral, es hidrolizada a su β -hidroxiácido activo correspondiente. Este es un inhibidor potente de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Esta conversión es un paso temprano y limitante de la biosíntesis de colesterol. La Simvastatina ha demostrado disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL y apolipoproteína B. Además, durante el tratamiento con Simvastatina se ha observado reducción del colesterol-VLDL y de los triglicéridos plasmáticos y aumento del colesterol-HDL.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Mecanismo de acción

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 HMG-CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de las proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza 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.

Eficacia clínica y seguridad

Alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria existente

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

El tratamiento con simvastatina 40 mg/día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9 %] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7 %] en pacientes tratados con placebo; $p = 0,0003$), debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18 % (587 [5,7 %] frente a 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; reducción del riesgo absoluto del 1,2 %). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó un significado estadístico. Simvastatina también disminuyó el riesgo de acontecimientos coronarios importantes (un criterio de valoración combinado que incluye infarto de miocardio no mortal o muerte por CC) en un 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatina redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación de las arterias coronarias o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30 % ($p < 0,0001$) y un 16 % ($p < 0,006$), respectivamente. Simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25 % ($p < 0,0001$), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30 % ($p < 0,0001$). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores o úlceras en las piernas en un 21 % ($p = 0,0293$). Las reducciones proporcionales en el índice de acontecimientos fue similar en cada subgrupo de pacientes estudiados, incluyendo aquellos sin enfermedad coronaria pero que tenían enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, hombres y mujeres, aquellos con edad inferior o superior a 70 años al entrar en el estudio, presencia o ausencia de



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

hipertensión y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/l en la inclusión.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), se valoró el efecto del tratamiento con simvastatina sobre la mortalidad total en 4.444 pacientes con CC y un nivel basal de colesterol total de 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) previo fueron tratados con dieta, cuidados habituales y con 20–40 mg/día de simvastatina (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) durante una duración media de 5,4 años. Simvastatina redujo el riesgo de muerte en un 30 % (reducción del riesgo absoluto del 3,3 %). El riesgo de muerte por CC se redujo en un 42 % (reducción del riesgo absoluto del 3,5 %). Simvastatina también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por CC más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34 %. Además, simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares mortales y no mortales (accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios) en un 28 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular.

El estudio Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80 mg frente a 20 mg (seguimiento medio de 6,7 años) sobre los acontecimientos vasculares importantes (definidos como cardiopatía coronaria mortal, infarto de miocardio no mortal, procedimiento de revascularización coronario, accidente cerebrovascular mortal o no mortal o procedimiento de revascularización periférico) en 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. No hubo diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos vasculares importantes entre los 2 grupos; simvastatina 20 mg (n = 1.553; 25,7 %) frente a simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, IC del 95 %: 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta en el C-LDL entre los dos grupos durante el transcurso del estudio fue $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento excepto la incidencia de miopatía que fue aproximadamente del 1,0 % en los pacientes tratados con simvastatina 80 mg, comparada con 0,02 % en los pacientes tratados 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 posterior de tratamiento fue aproximadamente de 0,1 %.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

En estudios que comparan la eficacia y la seguridad de simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia, las reducciones medias de C-LDL fueron del 30, 38, 41 y 47 %, respectivamente. En estudios de pacientes con

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

hiperlipidemia combinada (mixta) de simvastatina 40 mg y 80 mg, las reducciones medias en los triglicéridos fueron del 28 y 33 % (placebo: 2 %), respectivamente, y los aumentos medios de C-HDL fueron del 13 y 16 % (placebo: 3 %), respectivamente.

Población pediátrica

En un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo, 175 pacientes de 10 a 17 años de edad (edad media de 14,1 años) (99 varones en estadio II de Tanner y mayores y 76 adolescentes de sexo femenino al menos un año después de la menarquía) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron aleatorizados a tratamiento con simvastatina o placebo durante 24 semanas (estudio principal). La inclusión en el estudio requería un nivel de colesterol LDL basal entre 160 y 400 mg/dl y al menos que uno de los progenitores presentase un nivel de colesterol LDL superior a 189 mg/dl. La dosis de simvastatina (administrada una vez al día por la tarde) fue 10 mg durante las primeras 8 semanas, 20 mg durante las segundas 8 semanas y 40 mg posteriormente. En un estudio de extensión de 24 semanas, se reclutaron 144 pacientes para continuar el tratamiento con 40 mg de simvastatina o con placebo.

Simvastatina redujo de forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol LDL, triglicéridos y Apo B. Los resultados del estudio de extensión a 48 semanas fueron comparables a los observados en el estudio principal. Tras 24 semanas de tratamiento, el valor medio de colesterol LDL alcanzado fue 124,9 mg/dl (rango: 64,0-289,0 mg/dl) en el grupo de simvastatina 40 mg comparado con 207,8 mg/dl (rango: 128,0-334,0 mg/dl) en el grupo placebo.

Tras 24 semanas de tratamiento (con incrementos de dosis de 10, 20 y hasta 40 mg al día en intervalos de 8 semanas) simvastatina redujo el valor medio de colesterol-LDL en un 36,8% (en el grupo placebo se produjo un incremento de un 1,1% respecto al basal), la Apo B se redujo en un 32,4% (en placebo: 0,5%), la mediana de triglicéridos se redujo en un 7,9 % (placebo: 3,2 %) y el valor medio de colesterol-HDL aumentó en un 8,3% (placebo: 3,6%). Se desconoce el beneficio a largo plazo del tratamiento con simvastatina sobre los eventos cardiovasculares en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

La eficacia y seguridad de simvastatina a dosis superiores a 40 mg no se ha estudiado en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Tampoco se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con simvastatina en la infancia para reducir la morbi-mortalidad en la edad adulta.

FARMACOCINETICA:

Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con C¹⁴ la concentración plasmática máxima de Simvastatina y sus metabolitos se observa

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

aproximadamente a las 4 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10% de la concentración máxima en un lapso de 12 horas.

La farmacocinética de simvastatina se ha evaluado en adultos. No existen datos de farmacocinética en niños y adolescentes.

Absorción

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró 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. El consumo 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 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.

La simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Poblaciones especiales

Polimorfismo del gen SLCO1B1

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

Datos pre clínicos sobre seguridad

Según los estudios convencionales de farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogénesis, 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con SIMVASTATINA FABRA y continuarlo mientras dure el tratamiento.

La dosis inicial recomendada es de 5-10 mg, una vez por día, en una sola toma por la noche. En los pacientes que requieran una reducción del colesterol-LDL de 20% o más, la dosis inicial debería ser de 10 mg/día.

El rango de dosis habitual es de 5 a 80 mg por día, en una sola toma por la noche. Las dosis deben adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida.

Los ajustes de la dosis deben realizarse a intervalos de cuatro semanas o mayores.

Hipercolesterolemia

El paciente debe seguir una dieta reductora del colesterol estándar, y con la que debería continuar durante el tratamiento con simvastatina. La dosis recomendada de inicio es de 10 - 20 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45 %) pueden empezar con 20 - 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, se deberán realizar como se ha especificado anteriormente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

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

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 40 mg/día.

Población pediátrica

La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y mayores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquía, de edades comprendidas entre 10 y 17 años) con



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

hipercolesterolemia familiar heterocigótica es de 10 mg diarios por la tarde. 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, siendo 40 mg/día la dosis máxima recomendada. Las dosis se deben individualizar y ajustarse para obtener los valores óptimos según las recomendaciones pediátricas de tratamiento. Los ajustes de dosis se harán al menos en intervalos de 4 semanas o superiores.

Pacientes ancianos

Comenzar el tratamiento con una dosis de 5 mg, ajustando luego la posología según la respuesta. En los pacientes ancianos se puede lograr reducciones máximas del colesterol-LDL con dosis de 20 mg o menos.

Prevención cardiovascular

La dosis recomendada de simvastatina es 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 la dieta y el ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, se deberán realizar como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante

Simvastatina es eficaz solo 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 concomitantemente con fibratos, distintos de gemfibrozilo o fenofibrato, la dosis de simvastatina no debe exceder de 10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona, amlodipino, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con simvastatina, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg/día.

Tratamiento con ciclosporina

En los pacientes en tratamiento con ciclosporina, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg/día y no deben superarse los 10 mg/día (ver Advertencias, músculo esquelético).

Tratamiento con otros hipolipemiantes

La Simvastatina es efectiva sola o cuando se la emplea concomitantemente con secuestradoras de los ácidos biliares. Debe evitarse el uso concomitante de Simvastatina con ácido nicotínico (niacina) o fibratos. Sin embargo, si el médico decidiera asociarla con ácido nicotínico o fibratos, la dosis de SIMVASTATINA FABRA no debe exceder los 10mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a que la Simvastatina presenta una eliminación renal escasa, no es necesario ajustar la dosis de SIMVASTATINA FABRA en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Sin embargo, se recomienda administrar con

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

precaución a pacientes con insuficiencia renal severa. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente (Ver advertencias Músculo esquelético).

Dosis máxima: 40mg/día (5mg/40 mg). Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.

Tratamiento concomitante con mibefradilo

SIMVASTATINA FABRA está contraindicada asociada a Itraconazol, Ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de proteasa, Nefazodona, Gemfibrozil, Ciclosporina, Danazol y medicamentos que contienen cobicistat.

Embarazo

SIMVASTATINA FABRA está contraindicado durante el embarazo. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

Lactancia

SIMVASTATINA FABRA está contraindicado durante la lactancia. Debido a que una pequeña cantidad de las drogas de esta clase se excreta en la leche y la posibilidad de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con SIMVASTATINA FABRA no deben amamantar a sus hijos.

SIMVASTATINA FABRA está contraindicado en niños y adolescentes, en razón de no contarse con suficiente experiencia clínica en ellos.

ADVERTENCIAS

Músculo esquelético:

La Simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar ocasionalmente miopatía que se manifiesta por dolor o debilidad muscular asociados con un aumento pronunciado de la CPK (>10 veces el límite superior normal). Se ha informado raramente rhabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria. El riesgo de miopatía está incrementado por el tratamiento concomitante con drogas. La incidencia y la severidad de la miopatía pueden incrementarse con el tratamiento concomitante con otras drogas que pueden causar miopatía, como el gemfibrozil y otros fibratos y el ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes (≥ 10 g/día).



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Además, el riesgo de miopatía parece incrementarse con la disminución marcada de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma. Como la Simvastatina es metabolizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, ciertas drogas comparten esta vía metabólica (ciclosporina; itraconazol, ketoconazol y otros antimicóticos azólicos; los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina; el antidepresivo nefazodona) pueden aumentar el riesgo de miopatía.

Los pacientes que inicien el tratamiento con Simvastatina deben ser instruidos sobre el riesgo de miopatía y sobre la conveniencia de comunicar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. Una CPK aumentada más de 10 veces el límite superior normal en un paciente con síntomas musculares sin causa aparente inicia miopatía. La Simvastatina debe ser discontinuada si se diagnostica o sospecha miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven y la CPK se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento precozmente.

De los pacientes que presentaron rhabdomiolisis, muchos tenían cuadros clínicos complicados. Algunos tenían insuficiencia renal preexistente, usualmente como consecuencia de la diabetes de larga evolución. En estos pacientes el aumento de las dosis requiere precaución. Como no se conocen experiencias adversas de la interrupción del tratamiento durante períodos breves, éste debería ser discontinuado unos pocos días antes de la cirugía mayor programada o cuando sobrevienen condiciones médicas o quirúrgicas mayores.

Cuando el médico considere la posibilidad de administrar Simvastatina con otros medicamentos que presenten interacciones, debe evaluar los riesgos y los beneficios potenciales y controlar cuidadosamente a los pacientes en cuanto a síntomas y signos de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular, particularmente durante los meses iniciales del tratamiento y durante los períodos de aumento de las dosis de cualquiera de las drogas administradas. En estas situaciones debe considerarse la determinación de la CPK, aunque este control no asegura la prevención de la miopatía.

Debe evitarse la asociación de Simvastatina con otros fibratos o con ácido nicotínico, a menos que los beneficios adicionales sobre los lípidos plasmáticos sobrepasen el riesgo aumentado de dicha asociación. La adición de estas drogas a la Simvastatina provee una pequeña reducción adicional del colesterol-LDL, pero mayor reducción de los triglicéridos y aumento del colesterol-HDL. Si alguna de estas drogas debieran usarse con la Simvastatina, las experiencias clínicas indican que el riesgo de miopatía es menor con el ácido nicotínico que con los fibratos.

En pacientes en tratamiento con ciclosporina, fibratos o ácido nicotínico, la dosis diaria de Simvastatina no debe exceder los 10 mg/día, pues el riesgo de miopatía aumenta sustancialmente con dosis mayores. Debe considerarse la interrupción

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

del tratamiento con Simvastatina durante el tratamiento con antibióticos sistémicos o antibióticos macrólidos.

Simvastatina puede causar riesgo de daño muscular asociado a dosis de 80mg/día o en asociaciones a fármacos que potencien el daño.

Existen otros factores predisponentes: edad avanzada (>65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal.

Función hepática:

Se han informado muy excepcionalmente (1%) aumentos persistentes de las transaminasas (TGO, TGP) al triple del límite superior normal en pacientes que recibieron Simvastatina en los ensayos clínicos. Cuando se interrumpió el tratamiento, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente a los valores previos al tratamiento. Estos aumentos no estuvieron asociados a ictericia u otros signos y síntomas y tampoco hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda estudiar la función hepática antes del comienzo y luego periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante el primer año de tratamiento con Simvastatina o hasta completar un año después del último aumento de la dosis. Los pacientes que requieran una dosis de 80 mg/día deben realizarse un control adicional a los tres meses. Ante un aumento de las transaminasas se repetirá rápidamente la determinación para confirmarlo y se controlará a intervalos más cortos hasta que los valores vuelvan a la normalidad. Si el aumento de las transaminasas persiste y es igual o mayor al triple del valor máximo normal, se recomienda interrumpir el tratamiento. SIMVASTATINA FABRA debe ser administrado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o el aumento de las transaminasas de origen desconocido son contraindicadas para usar SIMVASTATINA FABRA.

Como sucede con otros hipolipemiantes, se han informado aumentos moderados (menores a tres veces el límite superior) de las transaminasas con el tratamiento con Simvastatina. Estos cambios aparecen rápidamente tras el inicio del tratamiento, son generalmente transitorios, no se acompañan de síntomas y no requieren la interrupción del tratamiento.

PRECAUCIONES

Simvastatina puede producir aumento de las transaminasas y de la CPK, esto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor torácico en pacientes en tratamiento con SIMVASTATINA FABRA.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente la aparición de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular de causa desconocida.

Embarazo y lactancia

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Simvastatina está contraindicada en el embarazo y la lactancia.

Uso Pediátrico

Simvastatina está contraindicada en niños y adolescentes.

Deberán tenerse en cuenta las siguientes interacciones: si simvastatina es indicada junto a verapamilo o diltiazem la dosis diaria no debe superar los 10 mg/día.

Si es indicada junto a amiodarona y/o amlodipina, la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día. Deberá evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentran recibiendo simvastatina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Mibefradil

Recordemos que el antagonista del calcio mibefradil, fármaco con potente actividad inhibitoria del citocromo P450, fue retirado del comercio mundial debido a la interacción con medicamentos que utilizan esta vía metabólica. Al aumentar los niveles plasmáticos, se incrementaban los efectos adversos dosis dependientes. Los casos de miotoxicidad por estatinas aumentaron significativamente, lo que constituyó una de las razones principales del retiro de mibefradil del mercado farmacéutico.

Antipirina

La Simvastatina no tiene efecto sobre la farmacocinética de la antipirina. Sin embargo como la Simvastatina es metabolizada por la isoenzima 3A4 del Citocromo P450, no se pueden excluir posibles interacciones con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima.

Propranolol

Se ha observado una disminución de la $C_{máx}$ media sin cambios de la AUC de la Simvastatina y sus metabolitos activos con la administración concomitante de propranolol. La relevancia clínica de estos hallazgos es poco clara. La farmacocinética del propranolol no fue afectada.

Digoxina

Se ha descrito un leve aumento de la concentración plasmática de digoxina cuando se inicie el tratamiento con Simvastatina.

Anticoagulantes orales

La administración de Simvastatina aumenta levemente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (aumento promedio del tiempo de protrombina inferior a 2 segundos). Se han informado sangrados y aumentos clínicamente significativos del tiempo de protombina en pacientes tratados concomitantemente con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa y anticoagulantes cumarínicos. En los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes de esta clase, se controlará el tiempo de protombina antes de iniciar el tratamiento con Simvastatina y luego con una frecuencia suficiente durante el período inicial de tratamiento para asegurar

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

que no ocurra una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez determinada la estabilidad del tiempo de protombina, los controles deben realizarse en los intervalos usualmente recomendados en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. El tiempo procedimiento debe repetirse si se cambia la dosis o si se interrumpe el tratamiento con Simvastatina. La Simvastatina no ha producido sangrados ni cambios en el tiempo de protombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Niacina (ácido nicotínico)

Se han asociado raros casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración concomitante de simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (1 g/día). En un estudio farmacocinético, la coadministración de una dosis única de ácido nicotínico de liberación prolongada de 2 g con 20 mg de simvastatina, provocó un modesto aumento en la AUC de simvastatina y de simvastatina ácida y en la C_{máx} de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida.

Fluconazol

Se han notificado raros casos de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina:

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso junto con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso junto con danazol.

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación y/o de la OATP1B1. Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de simvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona con simvastatina. En un estudio clínico, se comunicó miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes en tratamiento concomitante con amiodarona.

Antagonistas del calcio

- Verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con simvastatina 40 mg u 80 mg. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

- Diltiazem

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

- Amlodipino

Los pacientes en tratamiento con amlodipino, tratados concomitantemente con simvastatina, tienen un riesgo mayor de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino causó un aumento de 1,6 veces en la exposición de simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación 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.

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 causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Colchicina

En pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabiomólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

Daptomicina

El riesgo de miopatía y/o rabiomólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina) y daptomicina.

Rifampicina

Dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (por ejemplo, tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuyó en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Interacciones que afectan a inhibidores de la CYP3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabiomólisis aumentando 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 (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. 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.

Está contraindicada la combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por 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.

Inhibidores moderados de CYP3A4

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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.

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1

La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Simvastatina está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

Lactancia

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. 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 amamantar.

Fertilidad

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de simvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización.

REACCIONES ADVERSAS

SIMVASTATIN FABRA es generalmente bien tolerado. En ocasiones (cerca o levemente superior al 1%) puede observarse. Cefalea, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, astenia, náuseas y dispepsia. Los siguientes efectos han sido comunicados durante el tratamiento con otras drogas pertenecientes a la misma clase terapéutica. No todos los efectos incluidos han estado asociados necesariamente con la Simvastatina:

Neurológicos: disfunción de ciertos pares craneales (incluyendo alteraciones del gusto, de los movimientos extraoculares y paresia facial), temblor, mareos, vértigo, disminución de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, parálisis de nervios periféricos, trastornos psíquicos, ansiedad, insomnio, depresión.

Reacciones de hipersensibilidad: Raramente se ha informado un síndrome de hipersensibilidad que incluyó una o más de las siguientes características: anafilaxia, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, flushing, malestar, disnea, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinales: pancreatitis, hepatitis, incluyendo hepatitis crónica activa, ictericia colestática, transformación grasa del hígado y, raramente, cirrosis, necrosis hepática fulminante, hepatoma; anorexia, vómitos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia

Trastornos del sistema inmunológico:

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Muy raras: reacción anafiláctica

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: insomnio

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica

Muy raras: pérdida de memoria

Frecuencia no conocida: miastenia grave

Trastornos oculares:

Rara: visión borrosa, alteración visual, progresión de las cataratas (opacidades del cristalino), oftalmoplejía.

Frecuencia no conocida: miastenia ocular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia

Muy rara: erupciones liquenoides medicamentosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: miopatía* (incluyendo miositis), rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, mialgia, calambres musculares, astralgia.

Muy rara: rotura muscular

Frecuencia no conocida: tendinopatía, a veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) **

*En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0 % frente a 0,02 %, respectivamente).

**Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy rara: ginecomastia

Frecuencia no conocida: disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: astenia

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

En raras ocasiones, se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome pseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Exploraciones complementarias:

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

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

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual

Diabetes Mellitus

La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas > 5,6 mmol/l, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Población pediátrica

En un ensayo clínico de 48 semanas de duración, realizado en niños y adolescentes (varones en estadio II de Tanner y superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquía), de edades comprendidas entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n= 175), se observó de forma general que el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con simvastatina resultó ser similar al del grupo placebo. Se desconoce, sin embargo, 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.

SOBREDOSIFICACION:

Se han informado unos pocos casos de sobredosificación de Simvastatina en seres humanos, sin presentarse específicos. Todos los pacientes se recuperaron



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

sin secuelas. La dosis máxima administrada fue de 450 mg. se desconoce si la Simvastatina y sus metabolitos son dializantes.

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

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

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 54818

Presentación

Contenido por unidad de venta, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA
MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS.**

Director Técnico

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216; info@fabra.com.ar; www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. Simvastatina EX-2023-77934403- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:07:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:07:18 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE RÓTULO
SIMVASTATINA FABRA 10
SIMVASTATINA 10
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina 10,00 mg

Excipientes: Butilhidroxianisol, Povidona, Acido ascórbico, Acido cítrico, Croscarmelosa, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s.p, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA
MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 54818

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216; info@fabra.com.ar; www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo (10mg) prod. Simvastatina EX-2023-77934403- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:07:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:07:09 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

SIMVASTATINA FABRA 10

SIMVASTATINA 10

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Simvastatina 10,00 mg
Excipientes: Butilhidroxianisol, Povidona, Acido ascórbico, Acido cítrico, Croscarmelosa, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s.p, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15.

USO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 54818.

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216; info@fabra.com.ar; www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 500 y 1000 comprimidos recubiertos, USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo (10mg) UHE prod. Simvastatina EX-2023-77934403- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:06:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:06:13 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

SIMVASTATINA FABRA 20

SIMVASTATINA 20

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Simvastatina	20,00 mg
--------------	----------

Excipientes: Butilhidroxianisol, Povidona (PVP K30), Acido ascórbico, Acido cítrico, Croscarmelosa, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s.p, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA
MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 54818.

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216; info@fabra.com.ar; www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo (20mg) prod. Simvastatina EX-2023-77934403- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:05:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:05:52 -03:00

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

SIMVASTATINA FABRA 20

SIMVASTATINA 20

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Simvastatina	20,00 mg
--------------	----------

Excipientes: Butilhidroxianisol, Povidona (PVP K30), Acido ascórbico, Acido cítrico, Croscarmelosa, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s.p, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15.

USO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15° C a 30° C, proteger de la luz y la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54818

Partida N°:

Fecha de vencimiento:

Director Técnico

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271.Munro. Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216; info@fabra.com.ar; www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Nota

Rotulo similar llevarán los envases que contienen 500 y 1000 comprimidos recubiertos, USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Guillermo Fabra
Director Técnico Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo (20mg) UHE prod. Simvastatina EX-2023-77934403- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:05:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.09 10:05:35 -03:00